



# Serum IgE Düzeyi ve Eozinofil Sayısı ile Atopik Hastalıklar Hiper IgE Sendromu'ndan Ayırt Edilebilir mi?

## Can Atopic Diseases be Differentiated from Hyper IgE Syndrome by Serum IgE and Blood Eosinophil Levels?

Ayça KIYKIM<sup>1</sup>, Ezgi Gizem YÜCE<sup>1</sup>, Ezgi BARIŞ<sup>1</sup>, Ercan NAİN<sup>1</sup>, Sevgi KELEŞ<sup>2</sup>, Hacer AKTÜRK<sup>3</sup>, Mustafa BAKIR<sup>4</sup>, Ahmet ÖZEN<sup>1</sup>, Safa BARIŞ<sup>1</sup>, Elif KARAKOÇ AYDINER<sup>1</sup>

- Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye**  
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey
- Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye**  
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Konya, Turkey
- Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye**  
Department of Pediatric Infectious Diseases, Zeynep Kamil Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey
- Çocuk Allerjisi Uzmanı**  
Pediatric Allergy Specialist

### ÖZ

**Giriş:** Yüksek serum IgE ve eozinofil değerleri ağır atopik dermatit, persistan gıda allerjileri ve tedavisi zor allerjik astımın olduğu kadar Hiper IgE sendromu (HİES) başta olmak üzere bazı primer immün yetmezliklerin de laboratuvar bulgularıdır. Çalışmamızda, IgE yüksekliği ile seyreden kronik granümatöz hastalık ve HİES tanılı hastalar ile atopik dermatit, IgE aracılı gıda allerjisi, allerjik astım ve/veya rinitli çocukların IgE ve eozinofil değerlerini, duyarlanmalarını karşılaştırarak atopik hastalıklar ile immün yetmezlik hastalıklarını ayırt etmede bir kesim değeri bulmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 315 hasta çalışmaya alındı. Hastaların serum IgE (IU/L) ve eozinofil (/mm<sup>3</sup>) değerleri, duyarlanmaları ve yaşları değerlendirildi. ROC analizi ile IgE ve eozinofil seviyeleri için ideal kesim değeri hesaplandı.

**Bulgular:** Primer immün yetmezlik grubunda IgE ortanca değeri 2542 (min:1, maks:55400), eozinofil ortanca değeri 1000 (min:0, maks:37880), atopi grubunda ise IgE ortanca değeri 265 (min:4, maks:7122), eozinofil ortanca değeri ise 400 (min:0, maks: 6050) hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında IgE ve eozinofil değerleri primer immün yetmezlik grubunda atopiklere göre anlamlı derecede yüksekti (her ikisi için p<0.001). Allerjenlerin etkisi karşılaştırıldığında gıda allerjenlerine duyarlanmış hastalarda sadece ev tozu akarı ve/veya ot poleni duyarlılara göre IgE anlamlı yüksekti (sırasıyla p=0.008, p=0.01). HİES tanısı için kesim değeri

### ABSTRACT

**Objective:** High serum IgE and eosinophil counts are laboratory features of severe atopic dermatitis (AD), persistent food allergies and severe allergic asthma as well as some primary immune deficiencies (PID), especially hyperIgE syndrome (HIES). Our objective was to define cut-off values to discriminate atopic diseases and HIES by comparing serum IgE, eosinophil levels, allergen sensitizations among patients with AD, IgE-mediated food allergy, allergic asthma and/or rhinitis, chronic granulomatous disease and HIES.

**Materials and Methods:** A total of 315 patients were enrolled into the study. We evaluated serum IgE (IU/L) and eosinophil (/mm<sup>3</sup>) values, allergen sensitizations and the age range of patients. ROC curve analysis was performed in order to define an optimal cut-off value for serum IgE levels and blood eosinophil counts.

**Results:** The median levels of serum IgE and eosinophils were 2542 (min:1, max:55400) and 1000 (min:0, max:37880), respectively in the PID group. In the atopy group, the median serum IgE was 265 (min:4, max:7122), and median eosinophil count was 400 (min:0, max:6050). Serum IgE and blood eosinophil levels were significantly higher in PID patients compared to those with atopic diseases (p<0.001 and p<0.001, respectively). IgE was statistically higher in the food allergy group compared to only house dust mite sensitized and/or grass co-sensitized patients (p=0.008 and p=0.01, respectively). If the IgE cut-off values for HIES are considered to be equal to 2000

IgE=2000 IU/l alındığında duyarlılık %74, özgünlük %96 (PPD: %74, NPD: %96), IgE=5000 IU/l için duyarlılık %56, özgünlük %99 (PPD: %91, NPD: %94), eozinofil=1500/mm<sup>3</sup> alındığında duyarlılık %51, özgünlük %96 (PPD: %61, NPD: %93), eozinofil=2500/mm<sup>3</sup> için duyarlılık %41, özgünlük %98 (PPD: %76, NPD: %92) olarak belirlendi.

**Sonuç:** ROC analizinde ideal kesim değeri IgE için 2500 IU/l veya eozinofil için 1500/mm<sup>3</sup> belirlendiğinde atopi ile HİES'i ayırmak mümkündür. Bu değerlerin altında atopik hastalıklar ön planda düşünülebilir. Ancak IgE> 5000IU/l veya eozinofil> 2500/mm<sup>3</sup> olan hastalar aksi ispat edilene kadar HİES kabul edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Atopik hastalıklar, çocuk, eozinofil, hiper IgE sendromu, IgE

**Geliş Tarihi:** 15/03/2016 • **Kabul Tarihi:** 08/11/2016

IU/l, the sensitivity accounted for 74% and the specificity for 96% (PPV:74%, NPV:96%). When serum IgE=5000 IU/l was considered as the cut-off, the sensitivity decreased to 56% in contrast to the specificity increasing to 99% (PPV:91%, NPV:94%). Similarly, for eosinophils=1500/mm<sup>3</sup>, the sensitivity was %51 and the specificity 96% (PPV:61%, NPV:93%) and for eosinophils=2500/mm<sup>3</sup>, the sensitivity was 41% while the specificity was 98% (PPV:76%, NPV: 92%) to discriminate HIES from atopic diseases.

**Conclusion:** It is possible to discriminate atopic diseases from HIES when the cut-off values are used are 2500 IU/l for IgE and 1500/mm<sup>3</sup> for eosinophils with ROC curve analysis. An atopic disease is the most likely underlying condition below these values. Moreover, patients with serum IgE higher than 5000 IU/l and/or blood eosinophils higher than 2500/mm<sup>3</sup> should be managed as HIES unless otherwise proven.

**Key words:** Atopic diseases, child, eosinophil, hyper IgE syndrome, IgE

**Received:** 15/03/2016 • **Accepted:** 08/11/2016

## GİRİŞ

Atopik dermatit, gıda allerjileri, astım ve allerjik rinit sıklığı giderek artan, IgE (immünglobulin E) aracılı mekanizmaların da rol oynadığı hastalıklardır (1-3). Allerjik hastalığın ilk klinik bulgusu sıklıkla atopik dermatit olup, klasik olarak takip eden yaşlarda gıda allerjisi, rinit ve astım kliniği görülür; kimi yıllar boyu persiste ederken, kimi yaş arttıkça azalır. Atopik bulguların bu seyri atopik yürüyüş olarak adlandırılır (4). Serum IgE ve kan eozinofil düzeylerinde artış bu hastalıklarda sık gözlenmekle beraber allerjik hastalıklara özgün değildir.

Primer immün yetmezlikler içerisinde tanımlanan HİES'de benzer şekilde IgE ve eozinofil yüksekliği, egzema, persistan hışıltı ve gıda allerjileriyle beraber enfeksiyon sıklığında artış görülebilir (5). Klasik olarak otozomal baskın kalıtılan STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) ve otozomal çekinik kalıtılan DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8 protein) gen mutasyonları önemli kısmını oluşturur (6-9). Bunlardan STAT3 mutasyonu olanlarda; iskelet ve bağ doku anomalileri, pnömatosel oluşumuyla sonuçlanan tekrarlayan pnömoni atakları, deri abseleri ve mukokutanöz kandidiyazis görülür (5,10-11). Diğer yandan DOCK8 gen defekti olanlarda deride tekrarlayan viral enfeksiyonlar, gıda allerjileri, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar görülebilir (8-9,12). STAT3 gen defektinde IgE ve eozinofil

yüksekliğine rağmen klasik olarak allerjik hastalık nadir görülür. Buna neden olarak mast hücre degranülasyonu ve IgE-bazofil bağlanması sırasında STAT3 sinyal yolağına gereksinim gösterilmiştir (13). Ancak anaflaksi ve allerjik hastalık bildirilen olgular da literatürde mevcuttur (13,14). Bununla beraber DOCK8 gen defekti olan hastalarda inek sütü başta olmak üzere gıda allerjileri sık görülmektedir (15,16). Özellikle klinik bulguların henüz tam yerleşmediği küçük çocuklarda HİES yanlılıkla gıda allerjisi, atopik dermatit tanıları alabilmektedir (17).

Yukarıda sıralanan tüm hastalıklarda kanda eozinofil ve serum IgE yüksekliğinin ortak bir bulgu olması ayırıcı tanıyı güçlendirmekte olup, özellikle HİES için tanıda gecikme nedeniyle morbidite ve mortaliteyi artırabilir. Çalışmamızda, primer immün yetmezliklerden HİES ve kronik granümatöz hastalık ile atopik hastalıklardan atopik dermatit, IgE-aracılı gıda allerjisi, allerjik astım ve/veya rinitli çocukların serum IgE ve kan eozinofil değerleri incelenerek atopik hastalıklar ile HİES'i ayırt edebilecek bir kesim değeri bulmak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalında takip edilmekte olan 259 atopik hasta (0-17, ortanca 7 yaş) ve 56 primer immün yetmezlik tanılı hasta (1-25, ortanca 8 yaş) çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız etik kurul onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.07.2016 tarihinde 09.2016.406 protokol kodu ile alındı.

### Çalışmaya Alınma Kriterleri

GINA (Global initiative for asthma), ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), Hanifin ve Rajka atopik dermatit kriterlerine uygun AA, AR ve AD tanılı hastalar, deri prik testi ve/veya serum spesifik IgE ile inek sütü duyarlılığı olan ve inek sütü provokasyon testi sonucu allerjik bulgusu olan inek sütü protein allerjisi olan 0-18 yaş arası hastalar çalışmaya alındı.

HiperIgE ve kronik granülomatöz tanısı klinik/laboratuvar ve moleküler genetik inceleme ile doğrulanmış hastalar primer immün yetmezlik grubunu oluşturdu.

Atopik hastaların tanıları allerjik astım ve rinit (AA+AR) (n=101, %33), allerjik astım (AA) (n=67, %21.2), IgE-aracılı inek sütü protein allerjisi (GA) (n=44, %13.9), atopik dermatit (AD) (n=31, %9.8) ve allerjik rinit (AR) (n=16, %5) olarak dağılmakta idi. Primer immün yetmezlik tanılı hastalar ise 40 (%12.6) Hiper IgE sendromu (HİES) ve 16 (%5) Kronik granülomatöz hastalık (KGH) olarak belirlendi. Bu hastaların önemli bir kısmı daha önce çeşitli araştırmalar nedeniyle verileri derlenmiş ve literatürde yer bulmuş olgularımızdan oluşmakta idi (9,18-23). Hastaların dosya bilgilerinden ve veri kayıtlarından tanılarına ek olarak tanı anındaki yaş, eş zamanlı serum IgE ve kan eozinofil değerleri ve varsa duyarlanma profilleri ev tozu akarı, polen veya gıdalar açısından kayıt edildi.

Çalışma verileri Microsoft Excel çalışma sayfasına (.xlsx) kayıt edildi. İstatistiksel analizler ise SPSS programı (16. Versiyon, Chicago, SPSS Inc., USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde parametrik değerler ortalama±standart sapma (SS) olarak, non-parametrik değerler ise medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (maks) olarak verildi. Sıklık ifade eden frekans analizleri ise n sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Ayrıca 2 grup karşılaştırmasında nicel veriler için Mann-Whitney U Test, nitel veriler için ise Ki-Kare testi kullanıldı. İki den fazla grup karşılaştırmalarında nicel veriler için Wilcoxon Test kullanıldı. Sonuçlarda p<0.05 olduğu durumda anlamlı olarak kabul edildi.

Serum IgE ve kan eozinofil değerlerinin nonparametrik dağılımı nedeniyle korelasyon analizleri için Spearman Test'i kullanıldı. Pozitif ve negatif korelasyonlar sadece p<0.001 olduğu durumlarda anlamlı olarak kabul edildi. Korelasyon katsayısı eksi ise ters, artı ise doğru ilişki

olduğu kabul edildi. Katsayı 0.10-0.29 arasında ise düşük, 0.39-0.49 arasında ise orta, 0.50-1.00 arasında ise yüksek korelasyon olduğu ifade edildi.

Belirli değerlerin üzerindeki serum IgE ve kan eozinofil verileri pozitif test çıktısı kabul edilerek Hiper IgE sendromu varlığını belirlemedeki özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerler (NPD) Tablo I'e uygun olarak hesaplandı (Tablo I).

Ardından ROC 'receiver operating characteristic' analizi kullanılarak var olan verilerimizden duyarlılık ve 1-özgüllük değerlerinin en yüksek olduğu noktalar eğrilerden belirlenerek serum IgE ve kan eozinofil seviyeleri için ideal kesim değeri elde edildi. Eğri altında kalan alan 0.9-1 arasında ise kesim değeri mükemmel, 0.8-0.9 iyi, 0.7-0.8 orta, 0.6-0.7 zayıf ve 0.5-0.6 başarısız olarak yorumlandı.

### BULGULAR

Atopik hastalıklar grubunda değerlendirilen hastaların serum IgE seviyeleri ortanca 265 KU/L (min: 4, maks: 7122 KU/L) olarak saptanırken primer immün yetmezlik grubunda ise ortanca 2542 KU/L (min:1, maks: 55400 KU/L) olarak saptandı (p<0.001). Kan eozinofil seviyeleri değerlendirildiğinde atopik hastalıklar grubunda ortanca değer 400/mm<sup>3</sup> (min:0, maks: 6050/mm<sup>3</sup>) iken primer immün yetmezlik grubunda ortanca değer 1000/mm<sup>3</sup> (min: 0, maks: 37880/mm<sup>3</sup>) olarak bulundu (p<0.001). Atopik hastalıklar grubunda hastaların yaşları ile serum IgE seviyeleri arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r:0.194, p=0.002). Ayrıca aynı hastalarda kan eozinofil sayıları ile serum IgE düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r:0.381, p<0.001). Primer immün yetmezlik hastalarında da benzer şekilde kan eozinofil sayıları ile serum IgE düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r:0.494, p<0.001). Ayrıca tüm hastalık alt gruplarına ait yaş, serum IgE ve kan eozinofil seviyeleri ve duyarlanmaları Tablo II'de özetlenmiştir.

Hastalar duyarlanmalarına göre değerlendirildiğinde atopik hastalıklar grubunda sadece 11 hastada duyarlanma saptanmazken ev tozu akarı duyarlılığı %56 (n=145), polen %20.1 (n=52) ve gıda %19.7 (n=50) oranında saptandı. Primer immün yetmezlik grubunda ise sadece 4 hastada gıda, 3 hastada aspergillus ve 1 hastada polen duyarlanması gösterildi. Duyarlanmalarına göre tüm hastaların yaş, serum IgE ve kan eozinofil seviyeleri Tablo III'de sunulmuştur. Allerjenlerin etkisi karşılaştırıldığında gıda allerjenlerine duyarlanmış hastalarda sadece ev

## Serum IgE Düzeyi ve Eozinofil Sayısı ile Atopik Hastalıklar Hiper IgE Sendromu'ndan Ayırt Edilebilir mi?

Can Atopic Diseases be Differentiated from Hyper IgE Syndrome by Serum IgE and Blood Eosinophil Levels?

tozu akarı ve/veya ot poleni duyarlılara göre IgE anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0.008$ ,  $p=0.01$ ).

Hastaların tanılarına göre serum IgE ve kan eozinofil seviyeleri incelendiğinde  $IgE>5000$  KU/L ve kan eozinofil

$>2500/mm^3$  olan neredeyse tüm hastaların Hiper IgE sendromu nedeniyle takip edilmekte olduğu saptandı. Bu iki veri HİES için kesim değeri olarak belirlenerek duyarlılık, özgüllük, PPD (pozitif prediktif değer) ve NPD (negatif prediktif değer) hesaplandı. Serum  $IgE=5000$

Tablo I: Duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD hesaplanması

	Durum pozitif	Durum negatif	
Test çıktısı pozitif	Gerçek pozitif (GP)	Yanlış pozitif (YP)	Pozitif prediktif değer (PPD) (GP/(GP+YP))
Test çıktısı negatif	Yanlış negatif (YN)	Gerçek negatif (GN)	Negatif prediktif değer (NPD) (GN/(YN+GN))
	Duyarlılık Sensitivite (GP/(GP+YN))	Özgüllük Spesifisite (GN/(YP+GN))	

Tablo II: Tüm hastalık alt gruplarına ait yaş, serum IgE ve kan eozinofil seviyeleri ve duyarlanmaları

	Yaş (yıl)* Ortanca (min-maks)	IgE KU/L** Ortanca (min-maks)	Eozinofil/mm <sup>3</sup> Ortanca (min-maks)	Duyarlanma
HİES	9 (1-21)	4970 (31-55400)	1600 (100-37880)	Polen (n=1) Gıda (n=4)
AD	2 (0-9)	629 (27-7122)	550 (100-6050)	HDM (n=12) Polen (n=1) Gıda (n=6)
KGH	5 (1-22)	398 (43-11152)	350 (100-1500)	Aspergillus (n=3)
AA	8 (3-14)	302 (4-3000)	400 (100-2300)	HDM (n=67)
AA+AR	9 (2-15)	296 (7-414)	400 (10-2600)	HDM (n=62) Polen (n=39)
AR	10 (5-17)	242 (71-1969)	300 (100-1300)	HDM (n=4) Polen (n=12)
GA	2 (0-5)	125 (11-553)	500 (40-2400)	Süt (n=44)

HİES: HiperIgE sendromu, AA: Allerjik astım, AD: Atopik dermatit, KGH: Kronik granülomatöz hastalık, AR: Allerjik rinit, GA: Gıda allerjisi.

\*Tüm hastalık alt gruplarında yaşlar arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,005$ , Wilcoxon Test).

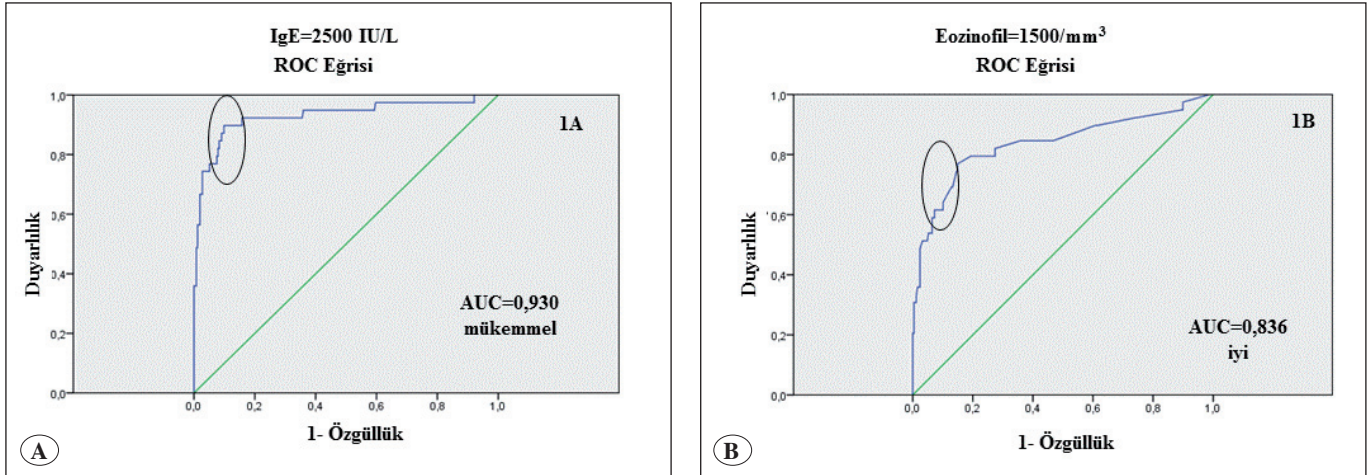
\*\*Hastalık alt grupları tabloda ortanca IgE değerleri yüksekten düşüğe doğru sıralanmıştır.

Tablo III: Duyarlanmalarına göre tüm hastaların yaş, serum IgE ve kan eozinofil seviyeleri

Ortanca(min-maks)	Duyarlanma			p
	Ev tozu Akarı	Polen	Gıda	
Yaş (yıl)	8 (1-15)	10 (5-17)	2 (0-21)	$<0.001^*$
IgE (KU/L)	303 (4-7122)	309 (23-1865)	190 (11-24306)	0.008 ve 0.01**
Eozinofil/mm <sup>3</sup>	400 (100-2600)	400 (10-2900)	500 (40-6900)	$>0.05$

\*Yaşlar açısından üç farklı duyarlanma grubu arasında da anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ , Mann-Whitney U Test).

\*\*IgE düzeyleri açısından gıda duyarlı hastalar ile ev tozu akarı ve polen duyarlılar arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla;  $p=0.008$  ve  $p=0.01$ , Mann-Whitney U Test).



Şekil 1. A,B) Serum IgE ve kan eozinofil seviyeleri için ideal kesim değeri ve verilerimizde ROC eğrisi.

KU/L olduğu durum HİES tanısında kesim değeri olarak kabul edildiğinde duyarlılık %56, özgüllük %99, PPD %91 ve NPD %94 olarak saptandı. Kan eozinofil=2500/mm<sup>3</sup> olduğu durum HİES tanısında kesim değeri olarak kabul edildiğinde duyarlılık %41, özgüllük %98, PPD %76 ve NPD %92 olarak saptandı. Duyarlılık her iki veri içinde düşük iken özgüllük, PPD ve NPD oldukça yüksek bulundu.

Aynı analiz literatürde daha önce tanımlanmış olan HİES skorlama sisteminde yer alan (24) ve orta eozinofili (25) olarak kabul edilen iki farklı serum IgE ve kan eozinofil seviyeleri için tekrar edildi. Bu durumda ise serum IgE=2000 KU/L olduğu durum HİES tanısında kesim değeri olarak kabul edildiğinde duyarlılık %74, özgüllük %96, PPD %74 ve NPD %96 olarak saptandı. Kan eozinofil=1500/mm<sup>3</sup> olduğu durum HİES tanısında kesim değeri olarak kabul edildiğinde duyarlılık %51, özgüllük %96, PPD %61 ve NPD %93 olarak saptandı. Bu durumda duyarlılık her iki veri için de yükselirken diğerlerinde hafif düşüş gözlemlendi.

Tüm bunlar göz önüne alınarak serum IgE ve kan eozinofil seviyeleri için ideal kesim değeri olup olmadığını anlamak üzere verilerimize yönelik ROC analizi uygulandı (Şekil 1A,B). Serum IgE ve kan eozinofil değerleri için ideal kesim değeri olarak duyarlılık ve özgüllüğün burada sunulan veri serisinde aynı anda mümkün olan en yüksek olduğu seviyeleri belirlendi. Buna göre serum IgE=2500 KU/L olduğu durum HİES tanısında kesim değeri olarak kabul edildiğinde duyarlılık %74, özgüllük %96, PPD %76 ve NPD %96 olarak saptandı. Kan eozinofil=1500/mm<sup>3</sup>

olduğu durum HİES tanısında kesim değeri olarak kabul edildiğinde duyarlılık %51, özgüllük %96, PPD %61 ve NPD %93 olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda atopik hastalıklar ve primer immün yetmezlikler nedeniyle takip edilmekte olan ve yüksek IgE ve eozinofil seviyeleri ile seyreden olgularımız derlenerek atopik hastalıklar ile Hiper IgE sendromu'nu ayırt edebilecek bir kesim değeri araştırılmıştır. Kesim değeri olarak serum IgE=5000 KU/L ve/veya kan eozinofil seviyeleri=2500/mm<sup>3</sup> olan hastaların aksi ispat edilene kadar HİES tanısı düşünülerek tedavi ve takip edilmesi gerektiği anlaşılmıştır.

Erken çocukluk döneminde benzer klinik ve laboratuvar bulgular nedeniyle atopik hastalıklar ve Hiper IgE sendromlarını ayırmak güçtür. Özellikle süt çocukluğu döneminde başlayan atopik dermatitte de Hiper IgE sendromlarına benzer şekilde serum IgE yüksekliği, kanda eozinofili ve bozulmuş deri bariyeri nedeniyle tekrarlayan deri enfeksiyonları görülebilmektedir. Primer immün yetmezlik tanısının erken konması, profilaktik tedavilerin başlanması, morbidite ve mortaliteyle ilişkili kronik akciğer hasarını önlemede birincil öneme sahiptir. Bu nedenle birçok skorlama geliştirilmiş (24,26), laboratuvar verileri karşılaştırılarak bu soruya yanıt aranmaya çalışılmıştır (15,27). Çalışmamızda, atopik grupta hem kan eozinofil, hem serum IgE değerleri atopik gruba göre PIY grubunda anlamlı yüksek saptandı. Boos ve ark. nın yaptığı benzer çalışmada (15) hiperIgE sendromu tanılılar ve atopik dermatitli çocuklar karşılaştırıldığında

serum IgE düzeyleri gruplar arasında benzer, ancak kan eozinofil düzeyleri otozomal resesif HiperIgE formunda diğerlerine göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da atopik dermatit tanılılarda ortalanca IgE değeri 629 IU/L, ortalanca eozinofil değeri 550/mm<sup>3</sup> iken HİES tanılılarda ortalanca IgE değeri 4970 IU/L eozinofil ortalanca değeri 1600/mm<sup>3</sup> saptanmıştır. Hem IgE hem de eozinofil değerleri HİES grubunda atopik dermatit tanılara göre anlamlı derecede yüksektir. Boos ve ark.nın yaptığı çalışmaya kıyasla bizim çalışmamızda IgE düzeyleri arasında da iki grup arasında fark olması ilk çalışmada ev tozu duyarlı atopik dermatit tanılı hastaların daha fazla olmasına bağlı olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda da ev tozu duyarlılarda diğer duyarlanmalara göre IgE düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Öte yandan atopik dermatitlerde yaşla beraber gıda duyarlanmasının yerini ev tozu duyarlanması almaktadır. Çalışmamızda atopik dermatit tanılı grupta ortalanca yaş 2 hesaplanmıştır. Ek olarak serum IgE değerinin yaşla beraber arttığına dair çalışmalar vardır (28). Çalışmamızda da HİES grubunda ortalanca yaş atopik gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur, IgE değerlerindeki farklılığın buna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Atopik dermatitli hastalarımızda hastalığın şiddetine yer verilmemiştir ancak hastalık şiddetiyle serum IgE değerinin arttığı yönünde çalışmalar vardır (29). Araştırmamızın kısıtlı yanlarından biri yaş gruplarının dağılımındaki farklılık ve diğeri ise atopik dermatit şiddet skorlamasına yer verilmemesi olabilir. Ancak unutulmamalıdır ki otozomal resesif Hiper IgE sendromunda da ağır atopik dermatit kliniği olabilir, diğer çalışmalarda da bu nokta aydınlatılmamıştır (29,30).

Atopik yürüyüş terimi allerjik hastalıkların doğal seyirini ifade eder. Erken çocukluk çağında atopik dermatitle beraber gıda ve aeroallerjenlere duyarlanmayı takiben, ileri yaşlarda ve erişkin dönemde astım ve allerjik rinite ilerleme olarak tanımlanabilir (31). Çalışmamızda hasta yaşları ve duyarlanmaları arasında anlamlı fark bulduk. Küçük yaş grubunda gıda ile duyarlanma, yaş büyüdükçe önce ev tozu akarı ve ardından polen ile duyarlanmayı takip etmekte idi. Bulgularımız atopik yürüyüş ile uyumludur. Süt çocukluğu döneminde ilk karşılaşılan allerjenler gıda ve en başta da inek sütüdür. Bunu takiben yumurta, buğday ve ileri yaşlarda fındık-fıstık, kabuklu deniz ürünlerine duyarlanma görülebilir. Gıdayı takiben ev tozu duyarlanması geliştiğinde astım bulgularını, polen ile karşılaştıktan sonra allerjik rinokonjonktivit izler (32). Bizim hastalarımızda da duyarlanma yaşları bu sırayı takip etmektedir.

Çalışmamızda IgE düzeyleri açısından allerjen duyarlanmaları karşılaştırıldığında, gıda duyarlı hastalar ile ev tozu akarı ve polen duyarlılar arasında anlamlı fark saptandı. Ancak eozinofil değerleri arasında böyle bir anlamlılık gösterilemedi. Serum IgE düzeyinin gıda ile duyarlanmalarda daha düşük olması bu hasta grubunda yaş ortalamasının diğerlerine göre daha düşük olmasıyla ilişkili olabilir. Kulig ve ark. da serum IgE değerlerinin yaşla arttığını bildirmiştir (28).

Gruplar arasında allerjenle duyarlanmalar karşılaştırıldığında, çalışmamızda HİES grubunda 4 hastada gıda, 1 hastada polen ile duyarlanma mevcuttu. Duyarlanma saptananların tümü DOCK8 eksikliği olanlardı. Literatürde de allerjik yakınmalar otozomal resesif formda gözlenirken (%73), en sık gıdalara (%64), ikinci sırada aeroallerjenlere duyarlanma saptanmaktadır (%32) (26). Atopik dermatitli 31 hastamızın ise 12'si ev tozu akarı, 6'sı gıda ve 1 tanesi polenlere karşı duyarlanmıştı. Benedictis ve ark. yaptıkları çok merkezli çalışmada 2096 atopik dermatit tanılı hastada %44,5 oranında duyarlanma saptarken bunların yaklaşık yarısında gıda ile %20'sinde ev tozu akarı ile duyarlanma saptamışlardır (33). Bizde gıda ile duyarlanmanın daha düşük olması inek sütü ile duyarlanmaların gıda allerjisi olarak ayrı bir hastalık grubunda değerlendirilmesine bağlı olabilir. Atopik dermatit hasta grubunda süt çocukluğu döneminde gıda, ilerleyen yaşlarda ev tozu akarı ile duyarlanma daha sık görülmektedir (28,34,35).

Yüksek serum IgE ve kan eozinofil düzeyleri atopik dermatit, gıda allerjileri, astım ve rinit gibi poligenik allerjik hastalıklar dışında birçok monogenik primer immün yetmezlikte de görülebilmektedir. Primer immün yetmezliklerde sorumlu mekanizmanın uygunsuz IL4 (interlökin 4) üretimi olduğu ve dolayısıyla antijene özgün yanıt olmadığı düşünülse de bu hastalarda da gerek serumda gerek deri testinde allerjene özgü IgE yanıtı saptanabilmektedir (36). Otozomal dominant kalıtılan STAT3 mutasyonunda tekrarlayan deri ve akciğer enfeksiyonları, bağ doku bozuklukları ve yüksek serum IgE görülür (10). IgE düzeyinde artışa neden olan mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olsa da uygunsuz IL4 üretimi sorumlu tutulmuştur (37). Yüksek serum IgE düzeylerine rağmen klinik olarak allerjik hastalık varlığı ve anaflaksi oldukça nadirdir (13,38-40). Benzer şekilde bizim olgularımızdan STAT3 gen mutasyonu taşıyanlarda allerjene duyarlanma saptanmamıştır. Ancak yeni çalışmalarda bunun aksini gösteren veriler de elde edilmiştir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü

(NIH; National Institute of Health) tarafından yürütülen 71 otozomal baskın HİES tanılı hasta serisinde %40'lara varan oranda gıda ilişki hipersensitivite reaksiyonu ve %8.5 oranında gıda ilişkili anafaksi tanımlanmıştır (13). Kontrol grubu olarak alınan benzer serum IgE düzeylerine sahip (ortanca serum IgE değeri 7079 IU/ml) atopik dermatit tanılı hastalarda ise gıda ilişkili aşırı duyarlılık %58 ve anafaksi %33 bulunmuştur. Bu durumda sadece duyarlanma varlığına bakılarak bu iki hastalığı ayırt etmek mümkün olmayabilir (13). Yenidoğan döneminde egzematöz döküntü ve stafilokoksik deri enfeksiyonları STAT3 için klasik bulgu olmakla beraber tanı yaşı ortalama 6.8 yıldır (41). Atopik dermatitli hastalar da aynı bulguları gösterebildiğinden STAT3 için pnömatosel oluşumuyla giden tekrarlayan pnömoni atakları ortaya çıkmadan tanı konması önemlidir. Süt dişlerinde dökülmede gecikme, ekstremitelerde hipermobile, skolyoz ve spontan kemik kırıkları gibi diğer bulgular süt çocukluğu döneminde gözlenmeyebilir. Erken tanı için STAT3 skorlama sistemi NIH tarafından 21 tane klinik ve laboratuvar bulgu esas alınarak geliştirilmiştir, buna göre 40 ve üstündeki değerlerde hiperIgE sendromunun ön tanıda düşünülmesi önerilmiştir (24).

Otozomal resesif kalıtılan DOCK8 mutasyonlarında da STAT3 ile benzer şekilde tekrarlayan deri ve akciğer enfeksiyonları, yüksek serum IgE (>5000 IU/L), eozinofili görülebilir, ancak bağ doku hastalığı yoktur. Ek olarak DOCK8 eksikliği olanlarda ağır atopi, gıda allerjileri, astım, ağır atopik dermatit ve çevresel allerjenlere duyarlanma sık görülür (9,15,42). Bu nedenle DOCK8 eksikliğinde tekrarlayan enfeksiyon öyküsü başlamadan bu atopik hastalıklar ile karışma ihtimali oldukça yüksektir. Hasta gruplarımızdan PİY'lerde IgE ortanca değeri 2542 KU/L, eozinofil ortanca değeri 1000/mm<sup>3</sup> bulunmuştur. Engelhardt ve ark.nın HİES skorlamasında en yüksek puan IgE için 2000 KU/L, eozinofil için 800/mm<sup>3</sup> üzerindeki değerlere verilmiştir (26). Engelhardt ve ark.nın DOCK8 gen mutasyonu olan 64 hastadan oluşan serilerinde ise ortanca IgE değeri 5201 KU/L, eozinofil değeri ise 800/mm<sup>3</sup> ve üzerinde saptanmıştır (26). Çalışmamızda elde ettiğimiz değerler Engelhardt ve ark.nın skorlamada kullandığı değerler ile uyumlu bulunmuştur.

Hastalarımızdan elde edilen verileri değerlendirdiğimizde serum IgE=5000 KU/L veya kan eozinofil düzeyi =2500 mm<sup>3</sup> kesim değeri olarak aldığımızda sadece HİES tanılı hastaların bu alanda kaldığını, ancak duyarlılığın düştüğünü yani bazı hastaların atlanabildiği saptanmıştır.

Duyarlılığı artırmak için NIH skorlamasından (24) yola çıkılarak serum IgE=2000 KU/L veya ağır eozinofili kabul edilen =1500 mm<sup>3</sup> kesim değeri olarak aldığımızda duyarlılık artmakla beraber pozitif prediktif değerde düşme gözlemlendi. Her iki hastalık grubunu ayırt edebilecek ideal değeri bulmak için ROC analizi uyguladığımızda ise serum IgE=2500 KU/L ve/veya kan eozinofil=1500/mm<sup>3</sup> değerlerinde en yüksek duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri elde ettik.

Sonuç olarak serum IgE>5000 KU/L ve/veya kan eozinofil seviyeleri>2500/mm<sup>3</sup> olan hastalarda aksi ispat edilene kadar HİES düşünülmesi, serum IgE>2500 KU/L ve/veya kan eozinofil seviyeleri>1500/mm<sup>3</sup> olan hastalarda HİES ayırıcı tanıda kuvvetle düşünülmalıdır. Serum IgE<2500 KU/L ve/veya kan eozinofil seviyeleri<1500/mm<sup>3</sup> olan hastalarda ise atopik hastalıklar akla gelmelidir. Yaşı küçük olan henüz IgE ve eozinofil düzeyleri kesim değerlerine yükselmemiş HİES hastalarının da özellikle çoklu gıda allerjileri ve/veya tedaviye dirençli ağır atopik dermatitler arasında olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmamızı kısıtlayan ölçütler; hasta grupları arasında yaş dağılımı farklılığı olması, primer immün yetmezlik tanılı hastaların tümünün allerjen sensitizasyonlarının bilinmemesi ve yine bu grupta saptanabilen allerjenlerin bulguların ne kadarından sorumlu olduğunun provokasyon testleriyle gösterilmemiş olmasıdır.

## TEŞEKKÜR

Hocamız merhum Prof Dr Işıl Barlan burada sunulan makalenin özgün sorusunu oluşturmuştur. Kendisini bilimsel ve insani kimliğinin yanı sıra bizlerin yetişmesinde ve gelişmesindeki emek, destek ve güveninden dolayı her gün saygı, minnet ve özlemle anıyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: From the phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy* 2012;67:1475-82.
2. Bieber T. Many ways lead to Rome: A glance at the multiple immunological pathways underlying atopic dermatitis. *Allergy* 2013;68:957-8.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-94.
4. Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ* 2002;324:1376-9.

5. Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther* 2012;14:228.
6. Su HC, Jing H, Zhang Q. DOCK8 deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1246:26-33.
7. Zhang Q, Davis JC, Dove CG, Su HC. Genetic, clinical, and laboratory markers for DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Dis Markers* 2010;29:131-9.
8. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 2009;361:2046-55.
9. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1289-302.
10. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections-an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340:692-702.
11. Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: Immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:611-7.
12. Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: A distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93-9.
13. Siegel AM, Stone KD, Cruse G, Lawrence MG, Olivera A, Jung MY, et al. Diminished allergic disease in patients with STAT3 mutations reveals a role for STAT3 signaling in mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1388-96.
14. Merli P, Novara F, Montagna D, Benzo S, Tanzi M, Turin I, et al. Hyper IgE syndrome: Anaphylaxis in a patient carrying the N567D STAT3 mutation. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:503-5.
15. Boos AC, Hagl B, Schlesinger A, Halm BE, Ballenberger N, Pinarci M, et al. Atopic dermatitis, STAT3- and DOCK8-hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern. *Allergy* 2014;69:943-53.
16. Alsum Z, Hawwari A, Alsmadi O, Al-Hissi S, Borrero E, Abu-Staiteh A, et al. Clinical, immunological and molecular characterization of DOCK8 and DOCK8-like deficient patients: Single center experience of twenty-five patients. *J Clin Immunol* 2013; 33:55-67.
17. Melo KM, Dantas E, De Moraes-Pinto MI, Condino-Neto A, Gonzalez IG, Mallozi MC, et al. Primary immunodeficiency may be misdiagnosed as cow's milk allergy: Seven cases referred to a tertiary pediatric hospital. *ISRN Pediatrics* 2013; 2013:470286.
18. Akturk H, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Baris S, Akkoc T, Bahceciler NN, Barlan I. Predictive risk factors for relapse after cessation of inhaled corticosteroids in well-controlled childhood asthma. *Minerva Pediatr* 2015 Sep 10. [Epub ahead of print]
19. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T, Bahceciler NN, Barlan IB. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis: A 3 year prospective randomized controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25(5):334-42.
20. Baris S, Kiykim A, Ozen A, Tulunay A, Karakoc-Aydiner E, Barlan IB. Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite. *Allergy* 2014;69:246-53.
21. Comparison of baked milk to placebo in IgE mediated cow's milk allergic children in tolerance induction. ACTRN12615001155583. <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12615001155583.aspx>
22. Al Khatib S, Keles S, Garcia-Lloret M, Karakoc-Aydiner E, Reisli I, Artac H, et al. Defects along the T(H)17 differentiation pathway underlie genetically distinct forms of the hyper IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:342-8.
23. Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K, Kılıç SŞ, Barlan I, Yılmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1156-63.
24. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65(3):735-44
25. Rothenberg ME. Eosinophilia. *New Engl J Med* 1998;338:1592-1600.
26. Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, Schäffer AA, Sigmund EC, Glocker C, et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:402-12.
27. Ohameje NU, Loveless JW, Saini SS. Atopic dermatitis or hyper-IgE syndrome? *Allergy Asthma Proc* 2006;27:289-91.
28. Kulig M, Tacke U, Forster J, et al. Serum IgE levels during the first 6 years of life. *J Pediatr* 1999;134:453-8.
29. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:86-8.
30. Iju M. Study of the genesis of atopic dermatitis-atopic dermatitis and IgE. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1985;60:806-33.
31. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: The atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106.
32. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J* 2015;2.
33. De Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Nasipz C, Simons FE, Wahn U, et al. EPAAC Study Group. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy* 2009;64:295-303.
34. ETAC Study Group. Determinants of total and specific IgE in infants with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:177-84.
35. Kusel MMH, Holt PG, de Klerk N, Sly PD. Support for 2 variants of eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1067-72.
36. Lawrence MG. Patterns of Allergic Sensitization in High IgE Syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:70.

37. Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1054-62.
38. Berger M, Kirkpatrick CH, Goldsmith PK, Gallin JI. IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* in patients with the syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infections. *J Immunol* 1980;125:2437-43.
39. Xiong H, Dolpady J, Wabl M, Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Sequential class switching is required for the generation of high affinity IgE antibodies. *J Exp Med* 2012;209:353-64.
40. Erlich TH, Yagil Z, Kay G, Peretz A, Migalovich-Sheikhet H, Tshori S, et al. Mitochondrial STAT3 plays a major role in IgE antigen-mediated mast cell exocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:460-9.
41. Chandesris MO, Melki I, Natividad A, Puel A, Fieschi C, Yun L, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: Molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(4):e1-19.
42. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 2009;361:2046-55.