

# MHC II Ekspresyon Defekti Erken Kök Hücre Nakli Gerektirir: Bir Olgu Sunumu

## Major Histocompatibility Complex (MHC) II Deficiency Needs Early Stem Cell Transplantation: A Case Report

Betul Sözeri Yeniay

Neslihan Edeer Karaca

Can Öztürk

Güzide Aksu

Necil Kütükçüler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

### ÖZET

Major histokompatibilite kompleks (MHC) II eksikliği insan lökosit antijenlerinden sınıf II ekspresyon defekti ile karakterize, nadir görülen bir primer immun yetmezliktir. Hastalıkta hem sellüler hem de humoral immun yanıt eksikliği olması nedeniyle yaşamın erken döneminde tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik diyare görülür. Prognozu kötü olan bu hastalıkta kök hücre nakli (KHN) tek küratif tedavidir. Bu yazıda HLA uygun donörü olmayan ve alternatif donörden yapılacak nakil için ailenin onay vermediği, sepsis ve multiorgan yetmezliği ile kaybedilmiş MHC Class II ekspresyon defekti olan bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** MHC Class II, immun yetmezlik, kök hücre nakli

### SUMMARY

Major histocompatibility complex (MHC) II deficiency is a rare primary immunodeficiency disorder characterized by defects in human leukocyte antigen class II expression and lack of cellular and humoral immune responses to foreign antigens. Clinical onset occurs early in life with recurrent infections and chronic diarrhea. The prognosis is poor and only curative treatment is stem cell transplantation (SCT) performed early in life. In this report, we present a patient who had immune deficiency caused by MHC Class II expression defect. He died because of sepsis and multi-organ failure as stem cell transplantation could not be performed immediately after diagnosis.

**Key Words:** MHC Class II, immune deficiency, stem cell transplantation

Başvuru tarihi: 19.12.2006

**İzmir Tepecik Hast Derg 2007;17(1):51-55**

Major histokompatibilite kompleks (MHC) II antijenleri B hücreleri, monosit ve makrofajlar üzerinde eksprese edilir ve pek çok hücreyi INF  $\gamma$ , IL4 gibi sitokinler yardımıyla uyarırlar (1).

MHC II molekülleri, eksojen peptid antijenleri CD4+ T hücrelere sunarlar, bu sunum antijen spesifik T helper hücre aktivasyonu için gerek-

lidir. MHC II ve antijen kompleksi, özellikle alfa ve beta zincirlerden oluşan CD3 ile bitişik T hücre reseptörüne (TCR) bağlanır. Bu moleküller defektif olduğunda CD4+ T lenfositlerin antijeni tanıma fonksiyonu bozulur. Bunun sonucu olarak periferik T helper hücre fonksiyonu yetersiz kalır. Mononükleer hücrelerde MHC II

ekspresyonu yoktur, ancak DNA düzeyinde MHC II gösterilebilmektedir (2).

MHC II eksikliği nadir görülen, humoral ve hücreli immün yetmezlikle karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde kodlanan MHC II genlerinin transkripsiyonunu kontrol eden regülatuar faktörleri kodlayan genlerde defekt vardır (3). Dört farklı mutasyon saptanmıştır (CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP). Mutasyonlara göre hastalar dört gruba ayrılmıştır (A, B, C, D) (4).

İlk olarak Steimle ve ark. (5) tarafından 1993 yılında Class II transaktivatör gen (CIITA) mutasyonu tanımlanmıştır. Bu gen, DNA'ya bağlanmayan bir koaktivatördür ve MHC II ekspresyonunu kontrol eder. Bu mutasyona sahip hastalar grup A olarak değerlendirilmiştir. Diğerleri ise RFXANK (grup B) gen mutasyonu, RFX5 (grup C) gen mutasyonu, RFXAP (grup D) gen mutasyonudur. Gruplar arasında prognoz yönünden fark bulunmamıştır (6).

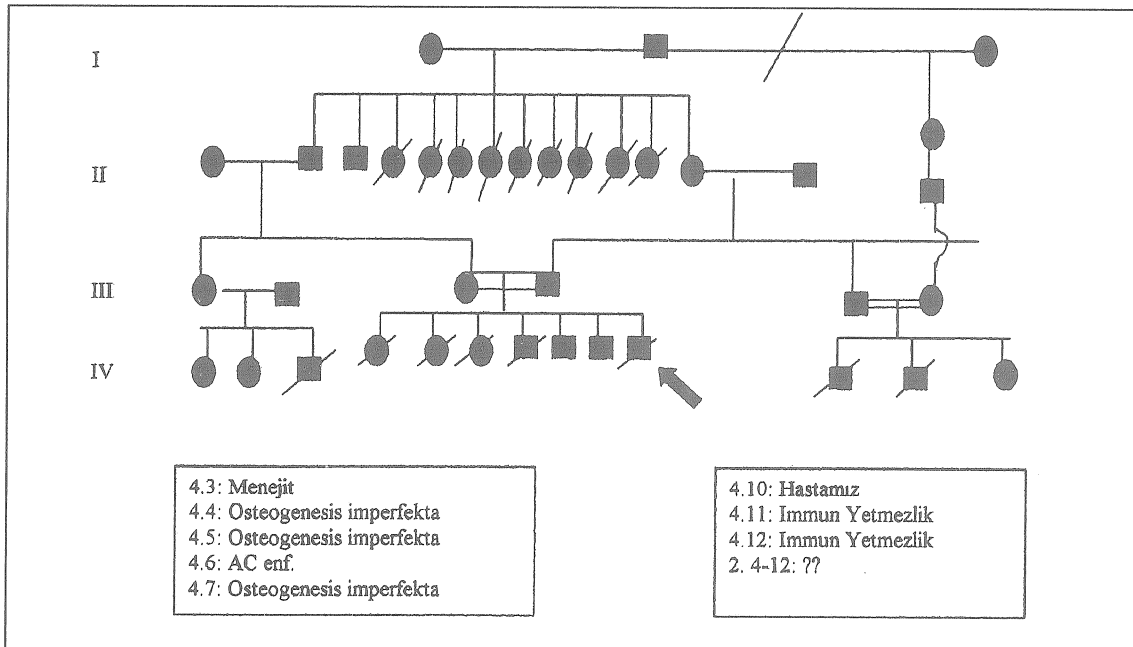
Bu hastalıkta hücreli immünite yetersiz olup, total T lenfosit sayısı normal, CD4+ T hücre sayıları düşüktür. Ayrıca hipogamaglobulinemi ve düşük spesifik antikor yanıtı vardır. Ortaya çıkan bu humoral ve hücreli yetmezlik sonu-

cunda viral, bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlara yatkınlık oluşur. Hastalığın klinik bulguları arasında yineleyen ciddi bronkopulmoner enfeksiyonlar, kronik ishal, malabsorpsiyon ve buna bağlı büyüme gelişme geriliği, mukokutanöz kandidiasis, progresif karaciğer hastalığı, sklerozan kolanjit, otoimmün sitopeni bulunmaktadır (7).

Bu yazıda MHC II ekspresyon defekti tanısı almış, tek tedavisi kök hücre nakli (KHN) olan ve erken dönemde KHN yapılmadığından tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, kronik ishal, malabsorpsiyon ve büyüme gelişme geriliği tanılarıyla izlenirken sepsis nedeniyle kaybedilmiş bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Sekiz aylık erkek hasta 6. aydan itibaren başlayan tekrarlayan öksürük ve ishal yakınmaları ile başvurdu. Aralarında ikinci dereceden kuzen evliliği olan anne-babadan miyadında normal spontan doğum ile 4000g olarak doğan olgunun, sağlıklı 2 kardeşi olduğu, 4 kardeşinin ise çeşitli nedenlerle (3'ü osteogenesis imperfekta, 1'i pnömöni) kaybedilmiş olduğu öğrenildi. Ayrıca 2 kuzeninin immün yetmezlik tanısı aldığı ve öldüğü belirtildi (Şekil 1). Altı aya kadar



Şekil 1. Aile Ağacı.

anne sütü aldığı motor mental gelişiminin ayna uygun seyrettiği bildirildi.

Fizik bakıda vücut ağırlığı 7800 g (%75-90), boyu 76 cm (%97), solunum sıkıntısı, perioral siyanozu ve solukluğu belirgin olan olguda akciğer oskultasyonunda bilateral ince raller duyulurken, karaciğer midklaviküler hatta 1 cm ele geliyordu.

Laboratuar incelemelerinde; tam kan sayımında hipokrom-mikrositer anemi saptandı. Kan şekeri, karaciğer ve börek fonksiyon testleri, ürik asit, ferritin incelemelerinde özellik saptanmadı. Akciğer grafisinde bilateral pnömonik infiltrasyon saptandı. Ekokardiyografi ve batin ultrasonografi normaldi. Yaklaşık 2 aydır tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü olması nedeniyle çekilen toraks tomografisinde; paratrakeal, subkarinal ve hiler lenfadenopati, akciğerde parankim alanlarında bilateral pnömonik infiltrasyon saptandı. Kan kültüründe S. aureus, balgam kültüründe ise P. aeruginosa üremesi saptandı. İdrar, gaita kültürlerinde ve açlık mide sıvısında üreme saptanmadı. Serolojik incelemeleri (HBsAg, anti HBcIgM, anti HCV IgG, anti CMV IgG, anti HIV1+2, HIV RNA, Grup agglütinasyon) negatif olarak değerlendirildi.

İmmunolojik değerlendirmesinde hipogammaglobulinemi (IgG <146 mg/dl, IgM: 45 mg/dl, IgA: <5.6 mg/dl) saptanırken, periferik kan lenfosit panelinde CD3 (Total T lenfosit): %52, CD19 (Total B lenfosit): %39, CD4 (T helper hücre): %9, CD8 (T sitotoksik/ supresör hücre): %42, NK (Doğal öldürücü hücre): %8, HLA DR+Aktif T hücre: %0 olarak saptandı. PPD negatif olarak değerlendirildi. Kombine immun yetmezliklerin ayırıcı tanısı açısından bakılan adenozin deaminaz enzim düzeyi (ADA) normal olarak bulundu. Hiper IgM sendromunu dışlamak amacıyla bakılan CD40 ve CD40 Ligand geninde mutasyon saptanmadı.

Doku tipi incelemesinde mikrolenfositotoksiste testi ile hücre yüzeyinde MHC I molekülleri gösterilebilmiş ancak HLA DR antijenleri saptanamamıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile MHC Class II antijenleri (HLA DR11

**A) MHC Class I;  
(Klasik yöntem- mikrolenfositotoksiste testi)**

- HLA-A: A2, A3
- HLA-B: B18, B52, CW4, BW6

**MHC Class II gösterilemedi**

**B) MHC class II (PCR yöntemi) ;**

- DRB1 DRB1

11 13

**Şekil 2.** Hastanın doku grubu sonuçları A) Mikrolenfositotoksiste yöntemi B) PCR yöntemi.

ve HLADR13) gösterilmiştir (Şekil 2). Bu sonuçlar doğrultusunda hastada HLA DR antijenlerinin genetik olarak var olduğu ancak hücre yüzeyinde eksprese edilemediği düşünüldü. Olguya MHC II ekspresyon defekti tanısı konuldu. Yurt dışındaki bir merkezde yapılan araştırmada RFXANK geninde mutasyon saptandı (Tip B).

Üç yıl sekiz ay izlemde kalan olguda çoğu zaman etiyojisi belirlenemeyen, zaman zaman paraziter etken saptanan tekrarlayan ishal atakları ve akciğer enfeksiyonları görüldü. Bu dönem boyunca profilaktik olarak trimetoprim - sulfometoksazol, flukonazol ayrıca mukolitik - bronkodilatör ve intravenöz immun globulin (IVIG 500 mg/kg/aylık) tedavisi altında izlendi. Literatürde tek küratif tedavi olarak bildirilen KHN için aile içi doku grubu taramaları yapıldı ve HLA tam uygun donör bulunamadı. Aileye alternatif donör seçenekleri, özellikle hızlı nakil şansı nedeniyle bu tür olgulara önerilen doku grubu yarı uygun aile bireylerinden (haploidentik) KHN anlatılarak yapılması önerildi. Ancak aile, riskli ve prognoza yönelik olumsuz beklentileri nedeniyle alternatif donörden yapılacak KHN izin vermedi. Tıbbi tedavi altında izlenen olgu 4.5 yaşında septik şok, multiorgan yetmezliği tablosunda kaybedildi.

## TARTIŞMA

Altı aylıktan itibaren tekrarlayan enfeksiyonları olması nedeniyle immun yetmezlik düşünülen olgu, yapılan tetkiklerinde hipogammaglobulinemi, CD 4+ T hücre eksikliği (%9), Aktive T hücrenin olmaması (%0) nedeniyle kombine immun yetmezlik olarak değerlendirilmiş olup detaylı araştırmaların sonunda DNA düzeyinde MHC class II antijenleri gösterilebilmiş ancak lenfositotoksitesite yöntemiyle doku tipi tayininde hücre yüzeyinde HLA DR antijenlerinin saptanamamış olması nedeniyle MHC II ekspresyon defekti tanısı almıştır.

Olgunun anne ve babası arasında yakın akrabalık olması, iki kuzenin immun yetmezlik tanısı ile kaybedilmiş olması ve bu kuzenlerden birinin bizim hastamızda olduğu gibi lenfosit panelinde HLA-DR + Aktive T hücrenin %0 olarak bulunması (başka bir merkezde) hastalığın otozomal resesif geçişli özelliğini desteklemektedir.

MHC Class II eksikliği tanımlandığından itibaren yaklaşık 70 hasta, 50 aile bildirilmiştir (8). Nadir olmasına rağmen oldukça fatal olabilen bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada ortalama yaşam süresi ortalama 4 yıl olarak bildirilmiştir (9).

Literatürde Klein O ve ark. (10) tarafından bildirilen KHN yapılan 19 hastadan, HLA idantik donörü olan 7 hastanın 4'ünün tamamen düzeldiği HLA haploidantik donör kullanılan 12 hastanın ise 3'nün tedavi olduğu, bir hastada ise parsiyel engrafman görüldüğü bildirilmiş ve bu hastalıkta KHN küratif tedavi yöntemi olarak önerilmiştir.

Fatal gidişli olması ve 2-4 yaş sonrası yapılan nakillerin prognozunun kötü olması nedeniyle HLA identik donör olsun veya olmasın KHN bu yaştan önce önerilmektedir. Anne, baba ve kardeşlerinin doku grubunun uyumsuz olarak bulunması ve ailenin prognoza yönelik olumsuz beklentileri nedeniyle haploidantik donörden yapılacak KHN'ne izin vermemesi sonucu hastaya KHN uygulanamadı. Yaklaşık dört yıl izlenen olgu, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları

buna bağlı bronşiolitis obliterans, kronik ishal, malnütrisyon ve izlem süresi içinde gelişen büyüme geriliği gibi uzun süre hastanede yatmayı gerektiren sorunlarla karşılaşmış ve sepsis ile kaybedilmiştir.

Sonuç olarak, MHC II ekspresyon defekti, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, tek küratif tedavisi erken yaşta kök hücre naklidir. Bu hasta, MHC II ekspresyon defekti olan olguların kötü prognozuna ve bu ailede olduğu gibi genetik olarak aşırı yüklü ailelerde akraba evliliğinin sonuçlarına çok güzel bir örnektir.

Teşekkür; MHC II eksikliğine yol açan mutasyonların araştırılmasında gösterdiği büyük yardım için Dr. Jean Villard'a (Geneva University Hospital, Switzerland), CD40 ve CD40 Ligand genindeki mutasyon araştırmaları için Prof. Dr. Luigi D Notarangelo'ya (Brescia University, Italy) teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Glimscher LH, Kara CJ. Sequences and factors: a guide to MHC class II transcription. *Annu Rev Immunol* 1992;10:13-49.
2. Goust JM. Medical Immunology. In: Virella G. (ed) Major Histocompatibility Complex (50th ed) New York: Marcel Dekker Press 2001:31-51.
3. Lisowska-Grospierre B, Charron D J, de Préval C ve ark. A defect in the regulation of major histocompatibility complex class II gene expression in human HLA-DR negative lymphocytes from patients with a combined immunodeficiency syndrome. *J Clin Invest* 1985;76:381.
4. Boss J M. Regulation of transcription of MHC class II genes. *Current Opinion in Immunology* 1997;9: 107-13.
5. Steimle V, Otten LA, Zufferey M, March B. Complement cloning of an MHC Class II transactivator mutated in hereditary MHC class II deficiency (or bare lymphocyte syndrome). *Cell* 1993; 75:135-46.
6. Hermann MW, Vojtech T, Heinz G, Sonja L ve ark. Residual expression of functional MHC class II molecules in twin brothers with MHC class II deficiency is cell type specific. *British Journal of Haematology* 2001;115:460-71.
7. Virella G, Sleasman J. Medical Immunology. In: Virella G. (ed). Primary Immunodeficiency Diseases (50th ed) New York: Marcel Dekker Pres. 2001:573-599.

8. Wiszniewski W, Fondaneche M, Deist F ve ark. Mutation in the Class II trans-Activator Leading to a Mild Immunodeficiency *The Journal of Immunology* 2001;167:1787-94.
9. Klein C, Lisowska-Groszpiere B, LeDeist F ve ark. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features, and outcome. *J Pediatr* 1993;123:921-9.
10. Klein C, Cavazzana-Calvo M, Deist F ve ark. Bone marrow transplantation in major histocompatibility

complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. *Blood* 1995;85:2:580-7.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Can ÖZTÜRK  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Çocuk Klinikleri, Yenışehir / İZMİR  
GSM : 0 532 352 31 91  
e-posta: can.ozturk@gmail.com

---