

Hiper IgM sendromu

Müferet ERGÜVEN, Arzu AKDAĞ, Merve USTA, Rüstem ÜÇEL, Hamit ÖZKAN

SUMMARY

Hyper IgM syndrome

The hyper IgM syndrome is a rare, inherited immune deficiency disorder and somatic. The most common form of hyper IgM syndrome is of X-linked inheritance and caused by CD40 ligand gene mutations. Patients usually become symptomatic before the second year of life, with recurrent pyogenic and opportunistic infections such as P. carinii and Cryptosporidium.

In this article, we reported three cases that have recurrent infections and reviewed the clinical features of this rare disease.

Key words: Immun deficiency, hyper IgM syndrome, recurrent infections

Anahtar kelimeler: İmmün yetersizlik, hiper IgM sendromu, tekrarlayan enfeksiyonlar

X'e bağlı HIM (hiper IgM sendromu) nadir rastlanan (1/1milyon) kalıtsal humoral immün yetersizlik sendromlarından birisidir. Xq26'da lokalize B lenfosit yüzeyindeki CD40 reseptörüne bağlanacak olan T lenfosit yüzeyindeki CD40 ligand yapımını üstlenen gende mutasyona bağlı olarak T ve B lenfositleri birbiri ile iletişim kuramaz, T hücre fonksiyonu, B hücre diferansiasyonu ve monosit fonksiyonu bozulur, aşırı IgM yapılı, IgG ve IgA azalır. OR kalıtım da görülebilir. Etkilenen bireylerde genellikle bir yaşından önce başlayan otitis media, pnömoni, septisemi gibi yineleyen piyojenik ve fırsatçı enfeksiyonlar, nötropeni, hemolitik veya aplastik anemi, kansere artmış eğilim, lenfoid hiperplazi, kronik ishal, kolanjit, safra ve pankreas bezi habasetleri görülebilir. Tedavi düzenli IVIG verilmesine dayanır.

Üç olgu nedeniyle, tekrarlayan enfeksiyonu olan hastaların ayırıcı tanısında bu nadir hastalığın göz önünde bulundurulması gerektiği, erken tanı ve tedavi ile komplikasyonların önüne geçilebileceği ve hastanın yaşam

kalitesinin artırılabilceği vurgulanmak istendi.

OLGULAR

Olgu 1: 6 yaşında erkek hasta ateş, öksürük, sık hastalanma şikayeti ile başvurdu. Öyküsünden 8 aylıktan başlayan ve sık tekrarlayan ÜSYE (üst solunum yolu enfeksiyonu) ve AOM (akut otitis media) nedeniyle antibiyoterapi aldığı, 4 kez pnömoni nedeniyle interne edildiği öğrenildi. Aralarında akrabalık (teyze çocukları) olan 30 yaşındaki anne ile 33 yaşındaki babanın ikinci çocuğu olan hastanın 2 yaşındaki erkek kardeşinde de sık hastalanma şikayeti mevcuttu. Komşularında şüpheli tüberküloz öyküsü vardı. Fizik muayenede büyüme gelişme geriliği; boy 110 cm (<3.persantil) ve kilo 20 kg (<3.persantil), TA 90/60 mmHg, sağ membrana timpani'de perforasyon, 2 cm splenomegali saptanırken, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde; Hb 11,1 g/dL, Htc % 36, lökosit 10.100/mm³, trombosit 207.000/mm³, CRP 96 mg/dL, sedimentasyon 110 mm/saat, PPD(-), AMS'da ARB 3 kez(+) bulundu. Toraks BT tüberküloz ile uyumlu idi. İmmün profilinde; IgG <1,42 g/dl (6,9-14 g/dl), IgA 0,283 g/dl (0,88-4,1 g/dl), IgM 21,56 g/dl (0,34-2,1 g/dl), CD19 4 (% 11-16), CD45 100 (% 88-100), CD14 6 (% 2-8), CD3 93 (% 60-89), CD4 44 (% 29-59), CD8 39 (% 19-48), CD16 6 (% 6-29), CD56 <1 (% 6-29), NBT % 100 bulundu. Hasta, HIM ve tüberküloz tanısı ile 4'lü antitüberküloz tedavisi, IVIG ve trimeprim-sulfametaksazol profilaksisine alındı.

Olgu 2: 1. olgunun 2 yaşındaki erkek kardeşi. Sık ÜSYE, AOM atağı mevcuttu. Fizik muayenesinde farens hiperemisi dışında patolojik bulgu yoktu. İmmün yetersizlik açısından incelendiğinde; IgM 8,31 g/dl, IgA 0,276 g/dl, IgG <1,42 g/dl bulundu.

Olgu 3: 15 yaşındaki erkek hasta öksürük, halsizlik, nefes darlığı ve ishal şikayeti ile başvurdu. Anamnezinden 12 yıl önce bronşektazi tanısı aldığı, ancak etiyolojisinin anlaşılamadığı, ara ara uzun sürmeyen ishal atakları, sık akciğer enfeksiyonu geçirdiği öğrenildi. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenede; vücut ağırlığı 44 kg (3-10p), boy 146 cm (<3p), ateş 37°C, TA 80/40 mmHg idi. Genel durum kötü, cilt soluk, toraks ön-arka çapı artmış, DSS 54/dk, solunum dispneik, dinlemekle her iki akciğer alanlarında ekspirium uzunluğu mevcuttu. 5 cm hepatomegali, 4 cm splenomegali, el ve ayak parmaklarında clubbing vardı. Baş vücuda göre büyüktü, zigomatiko-maksiller kemiklerde belirginleşme ve dil papillalarında silinme dikkati çekiyordu.

Toraks BTde yer yer kistik görünümde olan yaygın bronşektazi alanları olduğu görüldü. İmmün profili; IgA <0.234 g/L (0,7-4,1), IgM 5.97 g/L (0,4-2,3), IgG <0.0705 g/L (7-16), IgE 3.7 IU/ml, CD3 % 80 (% 60-85), CD4 % 31 (% 29-59), CD8 % 42 (% 19-48), CD19 % 15 (% 11-16), CD56 % 5 (% 6-29), CD45 % 95 (% 90-100), C3 0.708 g/L, C4 0.0892 g/L olarak bulundu. İmmünolojik bulgular IgG ve IgA düzeylerinin düşük IgM düzeyinin ise yüksek olduğunu gösteriyordu ki bu sonuçlar hiper IgM sendromu ile uyumlu idi. Hastaya tedavi olarak IVIG ve ayrıca akciğer infeksiyonuna yönelik olarak da geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı ve klinik tablosunda düzelme görüldü. Hastanın ayrıca Hb 2,3 g/dl, Htc % 9, MCV 65 fL olan derin bir anemisi mevcuttu, kronik hastalık anemisi tek başına bu durumu açıklamadığı için gaitada gizli kan bakıldı ve (+++) tespit edildi, daha sonra yapılan endoskopik incelemesinde *H pylori* (+) kronik aktif hemorajik gastrit saptandı. Takibinde *H pylori* tedavi edildikten sonra anemisi düzeldi.

TARTIŞMA

HIM sendromu, aktive CD4 T lenfositlerinde bulunan CD40 ligandının yokluğu nedeniyle meydana gelir (1,2). CD40 ligandı olmadığından B hücre diferansiasyonunu ve IgM'in diğer Ig izotiplerine dönüşümü engellenir (1,2). HIM sendromunun X'e bağlı ve OR (daha nadir) geçiş gösteren 2 formu vardır. X'e bağlı HIM sendromunda Xq26'da lokalize CD40 ligandının kodlandığı gende mutasyon vardır (3,5). Bu gendeki mutasyon T, B hücreleri ve monosit fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. OR geçişli HIM formunda ise sistidin deaminaz enzimini aktive eden gende defekt vardır ve bu enzim Ig'lerin birbirine dönüşümü için gereklidir; bu formda sadece B hücre diferansiasyonu belirgin olarak etkilenmiştir (4). Hasta erkeklerde tekrarlayan otitis media, sinüzit, pnömoni, ishal sık görülen klinik tablolarıdır (1). Hastalarda IgM düzeyi normal (% 50 hastada) veya yüksek, IgG, IgA, IgE düzeyleri ise düşüktür (1-3). Bu hastaların T hücre yetersizliğinde tipik olarak görülen özellikle *Pnömosistis carinii* ve *Cryptosporidium* gibi fırsatçı infeksiyonlarına yatkınlıkları vardır. Hastalar genelde 1 yaştan önce tekrarlayan sinopolmoner infeksiyonlarla görülürler (1,2). Ayrıca, kemik iliğinde miyeloid hücrelerde azalma ve nötropeni de sık görülür (% 70), geçici veya persistan olabilir. Ağız ülserleri, perirektal ülserler nötropeni ile ilişkilidir (1,6,7). Hastalar normal veya yüksek düzeyde endojen G-CSF'ye sahip oldukları halde G-CSF'e yanıt verirler. *Giardia*, *Campylobacter*, *Rotavirus* veya *Cryptosporidium*'a bağlı olarak ishal görülebilir (1), persistan olduğunda malnütrüsyon gelişir. Enterovirus, CMV ve bilinmeyen ne-

denlerle meydana gelen progresif meningoensefalit kognitif fonksiyonlarda bozukluk, ataksi ve hemiplejiye neden olur. Gastrointestinal semptomlar daha ciddidir, asendan kolanjit ve kronik hepatite bağlı karaciğer yetersizliği gelişebilir. Habaset spektrumu lenfomadan, özellikle karaciğer-safra yollarında olmak üzere adenokarsinoma kadar değişir.

XHIM sendromunun morbidite ve mortalitesi daha yüksek olduğundan diğer immün yetersizliklerle ayırıcı tanısında T ve B hücre belirteç analizleri yardımcıdır (1). B hücre belirteci CD19, T hücre belirteçleri CD4, CD8, CD45 normaldir. Bizim hastalarımızda da belirteçler normal düzeyde idi. İki olgumuzda CD56 düzeyi düşük bulundu, bu bulgu literatür ile uyumluydu (7).

Tedavide IVIG, infeksiyonlar için de uygun antibiyotikler kullanılır. IVIG tedavisi sonrası da hastaların sinopolmoner infeksiyonları devam eder, fakat daha hafif seyirlidir. Ayrıca, nötropeni de % 50 düzelme sağlar. HIM sendromunun 1/4'ünde bronşektazi gelişir. Hastalarımız IVIG tedavisi ve trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisine alındı. Takibinde infeksiyon sıklığının azaldığı gözlemlendi, 3. olgumuzda tespit ettiğimiz kronik hemorajik gastritin HIM sendromu ile ilişkisi saptanmadı ve ayrı bir antite olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak; nadir görülmesi nedeniyle tekrarlayan infeksiyonlarla başvuran hastalarda bu sendromun düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır. Erken tanı ve tedavi komplikasyonların gelişimini engelleyecek ve hastanın daha kaliteli bir yaşam sürmesini sağlayacaktır

KAYNAKLAR

1. Ann O'Neill Shigeoka: X-linked immunodeficiency with hyper IgM. *Medicine Journal* 3(3):1-21, 2002.
2. Delves PJ, Roitt IM: Advances in immunology: The immune system (second of two parts). *N Engl Med* 134; 343(2):108-117, 2000.
3. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C: Clinical spectrum of X-linked Hyper IgM syndrome. *J Pediatrics* 131:47-54, 1997.
4. Revy P, Muto T, Levy Y: Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome(HIGM2). *Cell* 102(5):565-75, 2000 (Medline).
5. Ochs HD, Winkelstein J: Disorders of the B-cellsystem. *Immunologic disorders in infants and children* 311-314, 1996.
6. Gulino A, Virginia MD, Notarangelo: Hyper IgM syndromes. *Current opinion in rheumatology* 3:422-429, 2003.
7. Ostensad B, Giliani S, Mellbye OJ: A boy with HIM and NK cell deficiency. *Clin Exp Immunol* 107(2):230-4, 1997.