

# Hiperimmunglobulin M Sendromu (Vaka Takdimi)

## HYPERIMMUNOGLOBULIN M SYNDROME (CASE REPORT)

Ömer ŞENTÜRK\*, Aytekin OĞUZ\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ,Gastroenteroloji BD,

\*\* Prof.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, KOCAELİ

### Özet

Hiper IgM sendromu serumda IgM artışı ve diğer immunoglobulin (Ig) 'lerde azalma ile karakterize bir tablodur. Genetik yapısı oldukça heterojendir. IgM artışı ile birlikte diğer Ig düzeylerindeki azalmanın B hücrelerinde IgM/IgG "isotype switching" deki defekt nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Burada hiper-IgM sendromlu bir olgu sunulmuştur. Hiper IgM sendromu gastrointestinal enfeksiyonlar gibi üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar. İntravenöz immunoglobulin tedavisi enfeksiyonların tekrarlamasını belirgin derecede azaltır ve aynı zamanda bu tedavi aşırı artmış IgM'nin de normale düşmesini sağlar.

**Anahtar Kelimeler:** IgA, IgG, IgM, Immunoglobulinler, Hiper IgM immun yetersizliği

T Klin İmmünol Romatol 2003, 3:70-73

### Summary

Hyper-IgM syndrome is characterized by elevated concentrations of serum IgM and decreased amounts of all other isotypes. Considerable genetic heterogeneity exists. Immunoglobulin deficiency with increased IgM is thought to be due to a defect of IgM/IgG isotype switching in B cells. Here we report the patient with hyper-IgM syndrome. The syndrome is causing upper and lower respiratory tract infections due to bacteria as well as gut infections. Intravenous immunoglobulin C substitution treatment resulted in a significant reduction in the occurrence of infections. Immunoglobulin infusion also frequently induced correction of hyper IgM.

**Key Words:** IgA, IgG, IgM, Immunoglobulins, Hyper IgM immunodeficiency

T Klin J Immunol Rheumatol 2003, 3:70-73

Hiperimmunglobulin M (HİM) sendromu serumda IgM düzeylerinin yüksekliği, IgG ve IgA değerlerinin ise hemen hemen tespit edilemeyecek derecede düşüklüğü ile karakterize bir immün yetersizlik tablosudur. Önceleri disgamaglobulinemi tip I diye adlandırılan bu sendromda antikor üretiminde kısmi bir defekt söz konusudur. Genetik yapısı oldukça değişkenlik göstermektedir. (X'e bağlı, otozomal dominant, otozomal resesif ve akkiz formda olabilir). Nadir görülür. HİM immün yetersizliği olan hastalarda tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlara, IgM antikorları tarafından oluşturulan otoimmün hastalıklara ve IgM üreten B hücrelerinin malign lenfoproliferatif hastalıklarına karşı yatkınlık artmıştır.

Bu yazıda HİM sendromu tanısı ile takip ettiğimiz bir hasta sunulmuştur.

### Olgu

G.U. 17 yaşında,erkek hasta. (Prot.no 4828).Bir Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nden pnömoni tedavisi tamamlandıktan sonra tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile immün yetersizlik yönünden araştırılmak ve tedavi edilmek üzere kliniğimize gönderilen hastanın öyküsünden 7 yaşından beri hemen hemen her ay tekrarlayan ateş, öksürük, balgam şikayetleri olduğu, bu süre içerisinde 3 kez zatürre tanısı ile hastanede yattığı, yine aynı yaşlarda başlayan yılda 4-5 kez tekrarlayan,15-20 gün devam eden ve günde 2-3 kez olan ishalinin olduğu öğrenildi.

Öz geçmişinde 7 yaşında appendektomi, 10 yaşında çene altında apse nedeni ile tedavi gördüğü, 13 yaşında menenjit tanısı ile 15 gün hastanede yattığı öğrenildi.

Aile anamnezinde bir özellik yoktu. Özellikle tekrarlayan enfeksiyonlar soruldu ancak aile fertlerinde böyle bir özellik tespit edilmedi.

Fizik muayenesinde: kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 76 /dk, ateş 36.5°C. Solunum sistem muayenesi normal olan hastanın kardiyovasküler sistem muayene bulguları da normal sınırlarda (kalp ritmik, ek ses, üfürüm yok) idi. Karaciğer, dalak nonpalpable, asit, ödem, lenfadenomegali yoktu. KBB muayenesinde bilateral otitis media tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde Hb 11.8 g/dl, Hct %37, MCV 69,2 fl, MCHC 31.9 g/dl, RDW 16.2, lökosit 15.100 /mm<sup>3</sup>, trombosit 370.000 /mm<sup>3</sup>. Periferik yayma; eritrositler hipokrom, mikrositer, anizozitoz, lenfosit %24, granulosit %70, monosit %6 olarak saptandı. Kan biyokimyasında açlık kan şekeri, BUN, elektrolitler, transaminaz ve bilirubin değerleri normaldi. Total proteini 6,2 g/dl, albümini 3,8 g/dl ve globulin değeri 2.4 g/dl (normali 2.5-3.5) olarak bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı 20 mm/h, kalsiyum 10.2 mg/dl, fosfor 5.5 mg/dl idi. Tam idrar muayenesi normal sınırlarda idi. Dışkı incelemesinde: gizli kan negatif bulundu. Mikroskopik incelemesinde giardia saptandı. Protein elektroforezinde albümin %65 (N:52-67), α-1 globülin %4.8 (N:2.4-4.6), α-2 globülin %12 (N:6.6-13.6), β-globülin %8.4 (N: %9.1-14.6), γ-globülin %9.6 (N:9-20.6), serum immunoglobulinleri: IgG 1.6 g/L (N:8.02-17.8), IgA 0.20 g/L (N: 0.982-4.45), IgM 5,18 g/L. (N: 0.650-2.80). Serum demiri 70 (N: 60-150), demir bağlama kapasitesi 300 ug/dl (N: 245-400) bulundu. EKG; normal sinüs ritmi gösteriyordu. Akciğer grafisi; normal sınırlardaydı. İnce barsak grafisi; lümen genişlikleri, konturları, pili yapıları doğal olup kontrast madde çekuma kadar engelsiz izleniyordu.

İmmunfenotiplendirmede (fitohemaglutinin ile mononükleer hücrelerin stimülasyonundan sonra) stimülasyon indeksi %11.5 (N:37.7) tespit edildi. Multitest CMI ile gecikmiş tip hipersensitivite cilt testi yapıldı. Bu uygulama ile 7 antijen test edildi (tetanoz, difteri, streptokok, tüberkülin, proteus, trikofiton ve kandida). Sekizinci antijen olarak da bir adet gliserin kontrol kullanıldı. Uygulamadan 48 saat sonra reaksiyon negatif olarak değerlendirildi.

rildi. T hücre subtip incelemesinde CD 45 %84, CD 4%40 ve CD 8 %23.71 oranında bulundu.

## Tartışma

HIM sendromu serumda IgM düzeylerinin yüksekliği IgG ve IgA değerlerinin ise hemen tespit edilemeyecek düzeylerde düşüklüğü ile karakterize bir immün yetersizlik tablosudur. Seyrek görülen bu hastalık çoğunlukla X'e bağlı kalıtsal bir özellik gösterir. Ancak her iki cinsi de etkileyen edinsel formları da bildirilmiştir (1). Önceleri disgamaglobulinemi tip I olarak adlandırılan bu sendromda antikor üretiminde kısmi bir defekt söz konusudur. B lenfositlerinin gelişimi sırasında ilk beliren antikor IgM'dir. Pre B hücrelerinde başlangıçta mü ağır zinciri izotopu hafif zincirsiz olarak tespit edilir. Her bir ağır zincir serisini üretecek olan hücreler IgM yüklü B lenfositlerinden gelişirler. "Isotype switching" işlemi ya yüzey immunglobulini pozitif B lenfositlerinin ekspansiyonu esnasında veya B lenfositlerinin plazma hücrelerine farklılaşarak tek bir immunglobulin sınıfının sekresyonları sırasında olur. HIM sendromunda B hücrelerindeki bu işlemin defektif olduğu kabul edilmektedir. Normal kişilerde immunoglobulinlerin gelişmesinde bir sıra olduğu, IgM yapımı ile başlayıp IgG ve IgA yapımı ile devam ettiği varsayılmaktadır. "Isotype switching" işlemindeki defekt sonucu B hücreleri IgM üretmeye devam ederken IgG ve IgA yapımı yetersiz kalmaktadır (2). Serum IgM düzeyindeki aşırı yüksekliğin IgG nin feed back inhibisyonunu yapamaması sonucu olduğu düşünülmektedir. İntravenöz IgG tedavisi ile IgM in düşmesi bu hipotezi destekler (3). Olgumuzda serum Ig M düzeyindeki yükseklik, IgG ve IgA düzeylerindeki sıfıra yakın düşüklük HIM sendromu tanısı için yeterli bulgudur. Ancak olgumuzun öyküsünde de görüldüğü gibi hastaların klinikte fark edilmeleri tekrarlayan enfeksiyonların etiyolojilerine yönelik araştırmalar esnasında mümkün olmaktadır. Öte yandan klinik belirti vermeyen HIM sendromlu hastalar ancak başka nedenlerle yapılan immunglobulin ölçümü sonucu tesadüfen veya HIM sendromlu bir hastanın aile fertlerinin taranması sırasında tespit edilebilir. Hastamızın yakın aile bireyleri arasında yalnızca dayısında IgM yük-

sekliği ile birlikte IgG ve IgA düşüklüğünü tespit ettik. Diğer aile fertlerinin immunoglobulinleri normal düzeylerde bulundu. Bu bulgular olgumuzdaki geçişin X'e bağlı olabileceğini telkin etmektedir.

HIM sendromlu hastalar ilk kez Burtin (4) ve Rosen (5) tarafından 1961 yılında bildirilmiştir. Primer HIM sendromu tüm primer immun yetmezliklerin %2'sini oluşturur. En sık görülen klinik belirtileri tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömosistis carini pnömonisi, otitis media, diare, oral ülserler, lenfoid hiperplazi ve nötropenidir (6). Literatürde 1990 yılına kadar HIM sendromlu 37 olgu bildirilmiştir. 1990 yılında Benkerrou ve arkadaşları (7) 12 olgu bildirmişlerdir. Ülkemizden Ersoy ve arkadaşları (8) HIM sendromlu 8 hasta bildirmişlerdir. Her iki araştırmacının serisinde de hastaların hepsinde tekrarlayan enfeksiyonların olduğu bildirilmiştir. Bizim olgumuzda da tekrarlayan akciğer enfeksiyonları 10 yıldan beri (7 yaşından itibaren) mevcuttu.

Diğer immun yetersizliklerde olduğu gibi HIM sendromunda da ishal hemen tüm olgularda görülür (7). Bizim hastamızda da sık tekrarlayan, 10-15 gün kadar süren ishal öyküsü vardı. Hastamızda akciğer ve gastrointestinal enfeksiyonlar yanında kronik otit de mevcuttu. Bankerrou ve arkadaşlarının (7) serisinde 5 hastada otit olduğu bildirilmiştir. Akciğer enfeksiyonlarda ve otitte etken piyojen bakteriler iken ishalden, genellikle giardiasis sorumludur(7). Hastamızda duodenal sıvı ve gayita incelemeleri ile giardia tespit edilmiş ve ornidazol tedavisi ile ishali düzelmiştir.

Ersoy ve arkadaşları (8) hastalarında yardımcı T lenfositlerinde azalma, süpresör T lenfositlerinde ise artma olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar bu sendromda intrensek B hücre defektinden ziyade T hücre alt gruplarındaki dengesizliğin patogeneze bir rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Gerçekten Sezary sendromlu bir hastadan elde edilen helper T lenfositlerinin HIM sendromlu hastaların B hücrelerinden IgG ve IgA sentezini hızlandırdıkları görülmüştür (9). Bizim hastamızın T lenfosit subtiplerinin tetkikinde CD 4 %40, CD 8 %23.71 ve CD 45 %84 oranında pozitif bulunmuştur.

Multipunktur cilt testi şeklindeki uygulama ile gecikmiş tipte hipersensitivite ve hücresel bağışıklığın değerlendirilmesinde kullanılan "Multitest CMI" ile yapılan testte 7 adet antijene karşı negatif sonuç alındı. Bu bulgular T lenfosit subgruplarının sayısı ve oran olarak normal ancak fonksiyonel olarak yetersiz olduğunu telkin etmektedir.

HIM sendromlu hastalar T hücre bağımlı antiijenle immunize edildiklerinde baskılanmış bir cevap verirler ve multiple immünizasyondan sonra bile antikor üretimi IgM izotipine spesifik kalır (6). Bizim hastamızda klinik takip sırasında kabakulak enfeksiyonu tablosu ortaya çıkmış ve serolojik incelemede hastanın kabakulak IgM antikorlarını yeterli derecede sentezleyebildiği görülmüştür. Mononükleer hücrelerinin fitohemaglutinin ile stimülasyonundan sonra stimülasyon indeksi kontrole göre belirgin azalmış olarak bulunmuştur.

İlginç bir diğer bulgu da hastanın HIM sendromlu dayısında stimülasyon indeksinin normal düzeyde olmasıdır. Bu durum asemptomatik kişi ile semptomatik hasta arasındaki klinik tablo farklılığının hücresel plandaki görünümünü yansıtır olabilir. Ayırıcı tanıda X'e bağlı agammaglobulinemia (XBA) düşünülebilir. Ancak HIM sendromlu hastalar XBA'dan kolaylıkla ayrılırlar. HIM sendromlu hastalarda normal sayıda dolaşan B lenfositleri yalnızca IgM ve/veya IgD eksprese ederken, XBA'lı hastalarda B lenfosit sayısı çok az veya hiç yoktur. T hücre bağımlı antiijenle immunize edildiklerinde XBA'lı hastalarda cevabın hiç olmaması veya eğer sınırlı sayıda dolaşan B hücreleri varsa IgM ve IgG tipinde düşük titrede antikor cevabı görülmesine karşılık HIM sendromunda yeterli IgM cevap vardır (6).

Literatürde bildirilen olguların %70'inde akut intermittan nötropeni görülmüştür (7,8,10,11). Nötropeni enfeksiyon dönemlerinde özellikle dikkati çekmektedir (10). Ancak bizim hastamızda takip süresince nötropeni görülmemiştir. Hastalığın seyrinde böbrek fonksiyonlarında bozulma ile birlikte amiloidozis gelişimi de bildirilmiştir (12,13). Hastamızın böbrek fonksiyonları normal sınırlarda idi.

HİM sendromunda tedavi diğer antikor eksikliği ile seyreden immun yetmezliklerde olduğu gibi immunglobulin replasman tedavisidir. Benkerrou ve arkadaşları (7) IgG tedavisine iki kez uyguladıkları 400 mg/kg'lık yükleme dozu ile başlayarak her üç haftada bir 200 mg/kg'lık idame dozları ile devam etmişlerdir. Doz giderek artırılarak serum IgG düzeylerinin infüzyon öncesinde 5 g/dl'ye ulaşması amaçlanmıştır. İmmunglobulin tedavisi ile enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi, çocuklarda büyüme ve gelişmenin sağlanması, lenfoid hiperplazinin gerilemesi ve IgM konsantrasyonlarının da şaşırtıcı bir şekilde azalması sağlanır (10).

Hastamızda uyguladığımız uygun antibiyotik ve immunglobulin replasman tedavisi ile klinik tablo belirgin derecede düzeldi. Replasman tedavisinin birinci yılına gelinmiş ve bu dönem içerisinde daha önceki enfeksiyonların tekrarlanması veya yeni bir enfeksiyon tablosu ile karşılaşılması görülmemiştir. Hastamızda Ig replasman tedavisine devam edilmekte ve gelişebilecek bir enfeksiyon veya malign hastalık yönünden de izlenmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Hoeger PH, Mayer L. Expansion of a suppressor T-cell population associated with the hyper-IgM syndrome and generalized lymphadenopathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60(1):118-27.
2. Levitt D, Haker P, Rich K, Cooper MD. Hyper IgM Immunodeficiency. *J Clin Invest* 1983 ; 72 : 1650-57.
3. Lukens JN. Immune Deficiency Diseases: Inherited and acquired diseases. In: Lee GR eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Malvern Pennsylvania, Lea and Febiger Publishing, 1993 : 1677-79.
4. Burtin P. Un exemple d'agammaglobulinemia atypique (un cas de grande hypogammaglobulinemia avec augmentation de  $\beta$ -2macroglobuline). *Pev Franc Etud Clin Biol* 1961; 6 : 286-9.
5. Rosen FS, Kevy SV, Merler E, Janeway CA, Gitlin G. Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia: deficiency of 7s gammaglobulins in the presence of elevated 19s gammaglobulins. *Pediatrics* 1961; 28:182-95.
6. Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, Li X, Milatovich A, Nonoyama S, et al. The CD 40 Ligand, 9p 39, Is Defective in Activated T Cells from Patients with X-Linked Hyper-IgM Syndrome. *Cell* 1993; 72: 291-300.
7. Benkerrou M, Gougeon ML, Griscelli C, Fischer A. Hypogammaglobulinemia G et A avec hypergammaglobulinemie. *M. Arch Fr Pediatr* 1990; 47: 345-9.
8. Ersoy F, Sanal O, Tezcan I. Clinical and immunological aspects of hyper-IgM syndrome. *Turk J Pediatr* 1990; 32(1):13-20.
9. Mayer L, Kwan SP, Thompson C, Ko HS, Chiorazzi N, Waldmann T, Rosen F. Evidence for a defect in "switch" T cell in patient with immunodeficiency and hyperimmunoglobulinemia M. *N Eng J Med* 1986; 314: 409-10.
10. Geha RS, Hyslop N, Alami S, Farah F, Schneeberger EE, Rosen FS. Hyper Immunglobulin M immunodeficiency. (Dysgammaglobulinemia) *J Clin Invest* 1979; 64: 385-91.
11. Fuleihan RL. The X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome. *Semin Hematol* 1998; 35(4): 321-31.
12. Oner A, Demircin G, Tinaztepe K, Pekuz O, Ersoy F. Hyperimmunoglobulin M syndrome associated with systemic amyloidosis type AA. *Eur J Pediatr* 1995; 154(12): 995.
13. Oner A, Demircin G, Erdogan O, Bulbul M, Memis L, Arda N, Ersoy F. A family with hyperimmunoglobulin M syndrome and systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(9): 1480-2.

#### Yazışma Adresi: Dr.Ömer ŞENTÜRK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Gastroenteroloji BD  
İSTANBUL  
senturkomer@e-kolay.net