

Hiperimmünglobulin E Sendromu Olan İki Kardeşte Yaygın Molloskum Kontagiozum

Ayşegül DOĞAN DEMİR*, Engin ARI*, Selçuk UZUNER*, Ahmet Hakan GEDİK*, Nilüfer GÖKNAR**, Ufuk ERENBERK*, Erkan ÇAKIR***

Hiperimmünglobulin E Sendromu Olan İki Kardeşte Yaygın Molloskum Kontagiozum

Hiperimmünglobulin E sendromu (HİES), artmış serum IgE düzeyleri, yineleyen cilt abseleri akciğer enfeksiyonları, egzamatöz dermatit, iskelet ve diş anormallikleri ile karakterize primer immun yetersizlik ve multisistem hastalığı olarak tanımlanır. Ayrıca hastaların bazılarında mukokütanöz kandida enfeksiyonu, molloskum kontagiozum, herpes zoster, herpes simpleks gibi ağır, yineleyici mantar ve virüs enfeksiyonları gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hiper-IgE sendromu, Job sendromu, molloskum kontagiozum

Çocuk Dergisi 2015; 15(2):82-85

Disseminated Molluscum Contagiosum in Two Siblings with Hyperimmünglobulin E Syndrome

Hyperimmunoglobulin E syndrome (HIES) has been described as a primary immunodeficiency and multisystem disorder characterized by elevated serum IgE levels, recurrent skin abscesses, pulmonary infections, eczematous dermatitis, skeletal and dental abnormalities. In addition, severe recurrent fungal and viral infections including mucocutaneous candidiasis, molluscum contagiosum, herpes zoster and herpes simplex were noted in some patients.

Keywords: Hyper-IgE syndrome, Job's syndrome, molluscum contagiosum

J Child 2015; 15(2):82-85

GİRİŞ

Hiper IgE sendromu (HİES, Job sendromu), ilk kez 1966 yılında yineleyen soğuk abseleri olan bir kız çocuğunda tanımlanmış olup, serum immünglobulin E seviyesi yüksekliği ve buna eşlik eden atopik dermatite benzeyen kronik egzema, yineleyen piyojenik enfeksiyonlara yatkınlık, pnömatosel, nötrofil kemotaksis bozukluğu ve değişken T hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterize, ender görülen bir immün yetmezlik hastalığıdır. Anormal IgE artışının T hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmektedir^(1,2). Pek çok sistemin tutulumuna yol açan hiper IgE sendromunda immün sistem, dişler, bağ ve iskelet doku etkilenebilmektedir^(1,3). Hastalığın sporadik olarak görülen otozomal dominant ve resesif formları tanımlanmış olup, bunlarda klinik bulgular ve komplikasyonlar farklılıklar gösterebilmektedir. Otozomal resesif olan formun cildi

tutan ağır viral enfeksiyonlarla daha çok ilişkili olduğu, çocukluk ve erken erişkinlikte cilt kanserlerine ve erken ölümlere yol açabileceği bilinmektedir^(1,4,5).

Molloskum kontagiozum sıklıkla çocuklarda görülen poksivirüslerin neden olduğu ve kendini sınırlayan bir cilt enfeksiyonudur. İmmün yetmezlikli vakalarda yaygın ve büyük lezyonlar oluşabilir⁽⁶⁾.

Burada yaygın molloskum kontagiozum, yineleyen atopik dermatit benzeri lezyon ve akciğer enfeksiyonları ile gelen hiper IgE'li iki kardeş vaka sunulmuştur.

VAKALAR

Dokuz ve 3 yaşında iki erkek kardeş kliniğimize öksürük, hırıltı, sık akciğer enfeksiyonu geçirme, yüz, boyun, eller ve gövdede kaşıntılı, ortası göbekli, deri renginde, parlak renkli çok sayıda döküntü yakınması ile başvurdu (Resim 1, Resim 2). Öykülerinde büyük kardeşin (vaka 1) iki yaşından itibaren, küçük kardeşin (vaka 2) ise 4 aylıktan itibaren yineleyen akciğer enfeksiyonları geçirdikleri ve pnömoni tanısıyla oral ve parenteral tedaviler aldıkları, vaka 1'in

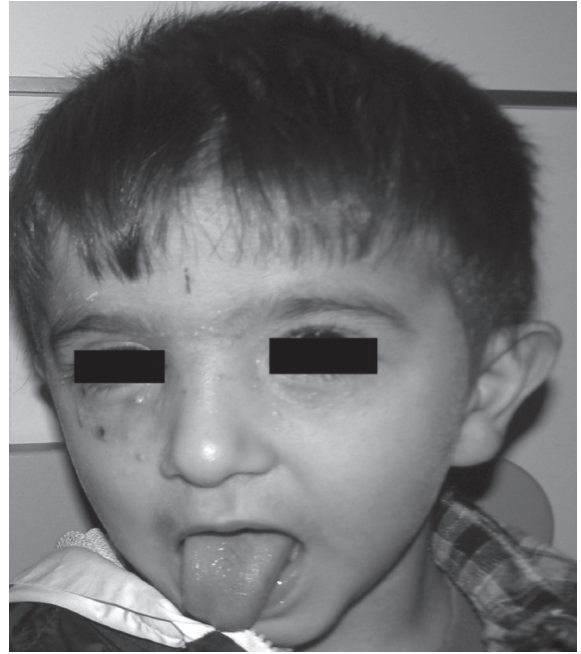
*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Doğan Demir, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi, Fatih 34093 İstanbul

e-posta: ayseguldogandemir@gmail.com



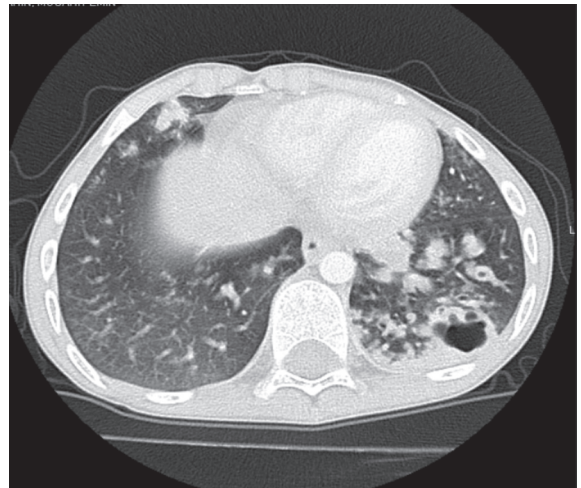
Resim 1. Vaka 1'in yüz ve boyundaki molloskum lezyonları.



Resim 2. Vaka 2'nin yüzdeki molloskum lezyonları.

7 yaşında, vaka 2'nin 4 aylıkken pnömoni nedeniyle hastane yatışının olduğu, beraberinde vücutlarında bazı zamanlar kaşıntılı kabarıklık bazen de siğil benzeri lezyonların olduğu öğrenildi. Vaka 1, iki yaşa kadar alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı almamıştı, ancak sorgulandığında iki yaşa kadar da doktora başvurulmayan sık öksürük ve nefes darlığı öyküsü vardı. Her iki kardeşin de cilt lezyonları için atopik dermatit tedavisi aldığı fakat lezyonlarda gerileme olmadığı öğrenildi. Vaka 2'nin başka bir merkezde yapılmış cilt biyopsisi molloskum kontagiozum (MK) olarak raporlanmıştı. Anne ve baba arasında birinci dereceden kuzen evliliği vardı, ailede benzer vakalar tariflenmiyordu. Başvuru muayenesinde her iki kardeşin persantilleri normal sınırlarda, kardiyovasküler ve batin muayenelerinde özellik yok, solunum sistemi muayenesinde ise vaka 1'de bilateral yaygın kreptan raller duyulurken vaka 2 normal olarak değerlendirildi. Vaka 1'de daha belirgin olmak üzere her ikisinin yüz, boyun, gövde ve elde parlak, göbekli, cilt ile yakın renkte molloskum kontagiozum düşündürülen lezyonları vardı, lezyonlar göz çevresi ve boyunda yoğunlaşıyordu. Ayrıca vaka 1'in çomak parmağı mevcuttu. Kliniğimizde yapılan laboratuvar değerlendirmede WBC'lerinin sırasıyla 13890 ve 10960 / μ L, mutlak lenfosit sayıları 1020 ve 2020// μ L, immun yetmezlik açısından yapılan tetkiklerinde Ig A, Ig D, Ig G ve Ig G subgrupları normal, ancak her ikisinin de IgM değeri sınırın altındaydı (sırasıyla 43,4 ve 26,1 mg/dL). Lenfosit

alt grupları, ter testleri, deri prik testleri ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda saptandı. Büyük kardeşin (vaka 1) reverzibilite testi pozitif. IgE düzeyleri büyük kardeşin 2779 IU/ml, küçük kardeşin ise 530 IU/ml olarak saptandı, bunun üzerine ön tanı olarak HİES düşünüldü. Hastaların cilt lezyonlarının tanısı için dermatoloji konsültasyonu istendi ve yapılan biyopsi örnekleri MK ile uyumluydu. Tedavide lezyonlar kürete edilip kriyoterapi uygulandı. Çomak parmağı olan vaka 1'in akciğer bilgisayarlı tomografisinde iki taraflı kronik infiltrasyonlar ve kaviter lezyonların olduğu görüldü (Resim 3).



Resim 3. Vaka 1'in akciğer BT'sindeki kronik değişiklikler.

TARTIŞMA

HİES; immün sistem, dişler, bağ ve iskelet dokunun tutulduğu multisistemik bir immün yetmezlik tablosudur. Artmış Ig E düzeyinin nedeninin T hücre defekti olduğu düşünülmektedir. IgE artışı, interferon gama ve interferon 12 üreten T1 helper hücrelerini baskılamakta; T2 supresör hücreleri ise aktive olarak T1-T2 dengesizliği ortaya çıkmaktadır^(3,4).

Çocuk yaş grubunda tanısı bazen güç olabilen bu tablolarda tanı koymayı kolaylaştırmak için hastalığın 21 ayrı klinik ve laboratuvar bulgusunu içeren bir sistemle skorlaması yapılmıştır. On beş puan ve üzeri skor HİES ile uyumlu olarak değerlendirilirken; 10-15 arasının olası HİES, 10 puan altının ise hastalığın yokluğu ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir⁽²⁾. Bu sistemde kullanılan özellikler artmış IgE düzeyi, cilt apseleri, pnömoni, akciğer parankim anomalileri, korunmuş süt dişleri, skolyoz, minör travmalarla oluşan kırıklar, yüksek eozinofil sayısı, karakteristik yüz özellikleri, orta hat anomalileri, yenidoğan döneminde döküntü, ağır egzema, sık üst solunum yolu enfeksiyonu, kandidiyazis, diğer ciddi enfeksiyonlar, ölümcül enfeksiyonlar, hiperekstansibilite, lenfoma, artmış burun genişliği ve yüksek damaktır.

Vakalarımızdan büyük kardeşin 46, küçük kardeşin 33 puan alarak tanı için gerekli puanı fazlasıyla aştığı görülmüştür.

Vakaların çoğu sporadik olmakla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalarda, otozomal dominant, otozomal resesif geçişli vakalar ve bunlara ilişkin genler tanımlanmıştır. Vakaların soyağaçları incelendiğinde sporadik olarak ortaya çıkan, otozomal dominant geçişliler AD-HİES ya da Tip 1, akraba evliliğinin olduğu, otozomal resesif geçişli vakalar ise AR-HİES ya da Tip 2 olarak sınıflandırılmıştır^(3,4,7). Hastalığının iki formunun yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar, yaygın kronik egzema, yineleyen piyojenik cilt enfeksiyonları, mukokütanöz kandida enfeksiyonu gibi ortak özellikleri olsa da otozomal resesif form yaygın molloskum kontagiosum, ciddi herpesvirüs, varisella zoster enfeksiyonları gibi viral cilt enfeksiyonları ile karakterize olduğundan daha çabuk tanı alır^(3,8). Çocukluk çağında cilt lezyonlarının bazıları atopik dermatit ile karışabileceğinden bazı ayırt edici özellikleri

bilmekte yarar vardır. Atopik dermatitte lezyonlar eritamatöz zeminde ve fleksör yüzlerdeyken HİES'te eritamatöz zemin yoktur, keskin sınırlarla sağlam deriden ayrılan, yüz ve vücudun ekstansör yüzeyleri tutan lezyonlar görülür^(3,9). Vakalarımızda da yüz ve ekstansörleri tutan ve sağlam deriden keskin sınırlarla ayrılan yaygın molloskumlar saptanmıştır ve geriye dönük öykülerinde farklı karakterlerdeki döküntüler için defalarca atopik dermatit tedavileri aldıkları öğrenilmiştir.

OD-HİES vakalarında ekstremitte ve göğüs duvarı asimetrisi, adölesan dönemde gelişen skolyoz, dental anomaliler sıklıktır. Sinüzit, kronik bronşit, akciğer absesi, hışıltı olmadan olan öksürük en yaygın sinopulmoner bulgulardır. Bu grupta OR-HİES grubunun aksine pnömoseller sık gelişir. OR-HİES'te de sık akciğer enfeksiyonları, bronşektaziler vardır, ancak pnömosel oluşumu görülmez^(8,10). Vakalarımızın göğüs duvarı anomalileri, skolyoz, diş gelişim bozuklukları, pnömosellleri yoktu.

AD-HİES'te STAT3 mutasyonlarının varlığı, immün sistem dışı hastalıklarla daha yakın ilişki, daha yoğun iskelet sistemi bozuklukları, pnömoseller tanımlanırken, AR-HİES hastalarının çoğunda ise immün sistem hücrelerinde sinyal üretiminden sorumlu bir protein olan DOCK8 geninde delesyon saptanmıştır. DOCK8 eksikliği ilişkili OR-HİES hastaları da OD-HİES hastaları gibi yeni doğan döküntüsü, egzema, ve üst solunum ve alt yolu enfeksiyonu gibi klinik özellikler sergilemektedir. Bunun yanı sıra DOCK8 eksikliği olan OR-HİES'de OD-HİES'den farklı olarak ağır mantar enfeksiyonları, herpes simplex, herpes zoster, molloskum kontagiosum ve human papilloma virüs gibi viral cilt hastalıklarının sıklığı artmıştır. Bu grup hastalarda klinik gidişin daha kötü olduğu, cilt maligniteleri ile yakın ilişkisi olduğu düşünülmektedir⁽³⁻⁵⁾. Sekiz aileden 11 DOCK8 eksikliği olan vakanın klinik, laboratuvar ve immunolojik olarak incelendiği bir çalışmada, vakaların IgG ve A düzeylerinde belirgin azalma olmazken, IgM değerinin tümünde sınır değer kabul edilen 50 mg/dL'nin altında, mutlak lenfosit sayılarının düşük olduğu görülmüştür⁽⁵⁾. Bizim vakalarımızda da Ig G ve Ig A etkilenmezken, vaka 1 ve vaka 2'nin IgM değeri sınırın altındaydı (sırasıyla 43,4 ve 26,13 mg/dL). Daha ağır olan vakal'ın mutlak lenfosit sayısını 1020/ μ L ola-

rak düşük saptarken diğerini 2020/ μ L bulduk.

Literatürdeki bilgiler ışığında bizim vakalarımızda kardeş olmaları, akraba evliliğinin olması, her ikisinde de yaygın molloskum kontagiosum oluşu, iskelet deformitelerinin olmayışı, büyük olan kardeşte tanıdan kısa süre sonra ortaya çıkıp hastane yatışı ve asiklovir kullanımı gerektiren yaygın varisella enfeksiyonu nedeniyle OR-HİES düşünüldü. Genetik çalışmalar ailenin tercihi üzerine henüz yapılamadı.

Bu sendromların izlem ve tedavisinde profilaktik ve tedavi edici antibiyotiklerin, gereğinde cerrahi girişimlerin, yoğun cilt koruma yöntemlerinin, viral hastalıkların seyirinde antiviral tedavilerin, immunomodülatörler, IVIG, IFN γ , IFN α 'nın, bazı vakalarda kemik iliği naklinin yararları gösterilmiştir, ancak hastalığa özgü etkin tedaviler geliştirilmesi için yeni immunolojik ve genetik çalışmalara gereksinim vardır^(3,10). Ayrıca özellikle yaygın viral cilt döküntüleriyle giden grupta çocukluk ve erken erişkinlikte gelişebilecek kanserler açısından hastayı izlemek prognoz açısından katkı sağlayabilir.

SONUÇ

Ender görülen ve yineleyen akciğer enfeksiyonları ve cilt bulguları ile karakterize olan ve sık görülen astım ve atopik dermatitin de ayırıcı tanısına girebilen HİES yaygın molloskum kontagiazum ile başvurabilir. Bu hastalarda yakın izlem, olabiliyorsa genetik tanı ve uygun tedavinin prognoza olumlu katkısı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Gallin JI, Malech HL, Atkinson TP, et al.** Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65:735-44. <http://dx.doi.org/10.1086/302547>
2. **Tabel Y, Mungan İ, Akta ŞM, Karadağ N, Kırmıhoğlu H.** Hiperimmünglobulin E sendromlu sekiz yaşında erkek çocukta nefrotik sendrom: Vaka sunumu. *Çocuk Derg* 2008;8:117-9.
3. **Kılıç SŞ.** İmmün yetmezlikli hastalarda görülen enfeksiyonlar. *Güncel Pediatr* 2005;2:40-6.
4. **Çınar S, Gelmez MY, Nepesov S, Camcıoğlu Y, Deniz G.** Hiperimmünoglobulin E sendromlu hastalarda DOCK8 düzeyleri: Akan hücre ölçer ile saptanması. *Türk J Immunol* 2015;3(2):71-5. <http://dx.doi.org/10.5606/tji.2015.424>
5. **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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905506>
6. **Kharkar V, Kardekar S, Gutte R, Mahajan S, Thakkar V, Khopkar U.** Disseminated molluscum contagiosum infection in a hyper IgE syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:371-4. <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.95464>
7. **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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.038>
8. **Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al.** Autosomal recessive hyperimmünoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(03\)00449-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(03)00449-9)
9. **Karadağ AS, Akdeniz N, Çalka Ö, Bilgili SG, Altun F.** Hiperimmünglobulin E sendromlu bir vaka. *Van Tıp Derg* 2012;19:126-9.
10. **Freeman AF, Holland SM.** The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:277-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2008.01.005>