

Hiperimmünglobulin M Sendromu

Hyperimmunglobulin M Syndrome

Gülcan Üner, Şükrü Çekiç*, Sara Şebnem Kılıç Gültekin*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye



Özet

Hiperimmünglobulin M sendromu, IgG, IgA ve IgE düzeylerinde belirgin azalma görülürken serum IgM düzeyinin yüksek veya normal olması ile karakterize bir primer immün yetmezlik tablosudur. Tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar, IgM antikorları tarafından oluşturulan otoimmün bozukluklar ve IgM üreten B hücrelerinin malign lenfoproliferatif hastalıklarına yatkınlık söz konusudur. Tedavide 3-4 haftada aralıklarla intravenöz immünoglobulin verilmesi etkindir. P. jirovecii profilaksisi için trimetoprim-sulfametoksazol kullanılır, nötropeni varlığında seçilmiş hastalarda granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) tedavisi önerilmektedir. Kemik iliği veya kordon kanı nakli kür sağlayabilen tedavi seçenekleridir. (Güncel Pediatri 2014;2:81-7)

Abstract

Hyperimmunoglobulin M syndrome is a primary immune deficiency characterized by increased or normal levels of serum IgM with clearly decreased serum IgG, IgA and IgE levels. Patients affected with hiper IgM syndrome are susceptible to recurrent pyogenic infections, to autoimmune diseases induced by IgM antibodies and to malignant lymphoproliferative disease IgM producing B cells. Intravenous immunoglobulin replacement for therapy every 3-4 weeks is effective. Prophylactic treatment for P. jirovecii on trimethoprim-sulfamethoxazole, in selected neutropenic patients granulocyte colony stimulated factor (G-CSF) treatment is suggested. Bone marrow or cord blood transplantation may provide cure for this syndrome. (The Journal of Current Pediatrics 2014;2:81-7)

Anahtar kelimeler

Hiper IgM sendromu, immün yetmezlik, İVİG

Key words

Hyper IgM syndrome, immune deficiency, IVIG

Geliş Tarihi/Received : 29.11.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 13.06.2014

DOI:10.4274/jcp.18894

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Sara Şebnem Kılıç Gültekin, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 04 18
E-posta: sebnemkl@uludag.edu.tr

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Hiper IgM (HIGM) sendromu; tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte normal veya yüksek serum IgM düzeyi, belirgin olarak düşük serum IgA, IgG, IgE düzeyleri ile karakterize heterojen bir grup immün yetmezliği tanımlamaktadır (1). Daha çok B hücre gelişiminin tamamlanmasında, immünglobulinlerin sınıf dönüşümü (CSR: "class switch recombination") ve somatik hipermutasyon (SHM) basamaklarında patoloji vardır. Disgamaglobulinemi olarak da adlandırılan hastalık ilk olarak 1961 yılında Burtin ve Rosen tarafından bildirilmiştir (2,3). Günümüze kadar tanımlanan olgularda genetik heterojenite dikkati çekmektedir. Moleküler defekte bağlı olarak 6 tipi tanımlanmıştır.

Hastalığın Tipleri

Hiper IgM sendromu tip 1 (HIGM 1) önceden X'e bağlı HIGM olarak tanımlanmıştır. CD40 Ligand (CD154, TNFRSF5) gen

mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu gen aktive CD4+T hücreleri üzerindeki CD40 Ligand proteinini kodlamaktadır. Bu sendromda B hücrelerine T hücre sinyalizasyonunda bozukluk sonucu CSR yapılamaz (4). HIGM tip 2 ve 3'te ise otozomal resesif kalıtım vardır. Sırasıyla, "activation-induced cytidine deaminase" (AID) gen defekti ve CD40 gen defekti vardır. HIGM 2'de lenf nodu hiperplazisi ve dev germinal merkez görülmesi tipik bulgudur.

Nükleer faktör kappa beta (NFκB) essential modülator (NEMO) geni, hipohidrotik ektodermal displazi ile ilişkili tip olarak tanımlanmıştır. Daha önceden tanımlanmış olan genetik defektlerden (CD40L, CD40, AID, UNG, NEMO) hiçbirini taşımayan ve HIGM tip 4 olarak adlandırılan olgulardaki klinik özellikler HIGM 2'ye benzemektedir. Bu hastalarda lenfoid hiperplazi bulunurken germinal merkezleri yoktur. CSR bozuk, SHM normaldir. HIGM tip 5, "uracil DNA glycosylase" (UNG) geninde tanımlanan defektle giden otozomal resesif kalıtımla seyreden tiptir. Olgularda B hücre defekti ve klinik olarak HIGM tip 2'ye benzer özellikler bulunmaktadır (5).

Tablo 1'de sendromun genetik olarak tanımlanmış tipleri, Şekil 1'de ise sendromdaki moleküler defektler sunulmuştur (6,7). Şekil 2'de T ve B hücre etkileşimi sonrasında B hücre aktivasyonu şematize edilmiştir (7).

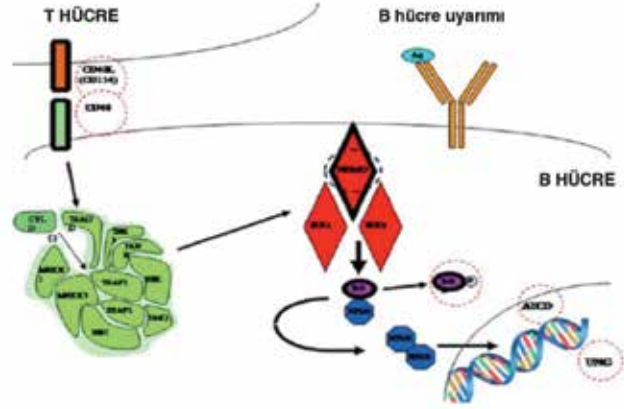
HIGM sendromu tüm primer immun yetmezliklerin %2'sini oluşturur. Tekrarlayan piyozjenik enfeksiyonlar, IgM antikorları tarafından oluşturulan otoimmün bozukluklar, IgM üreten B hücrelerinin malign lenfoproliferatif hastalıklarına yatkınlık vardır (2,7). X'e bağlı, otozomal dominant, otozomal resesif geçiş gösterilmekle birlikte akkiz olgular da tanımlanmıştır.

Patofizyoloji

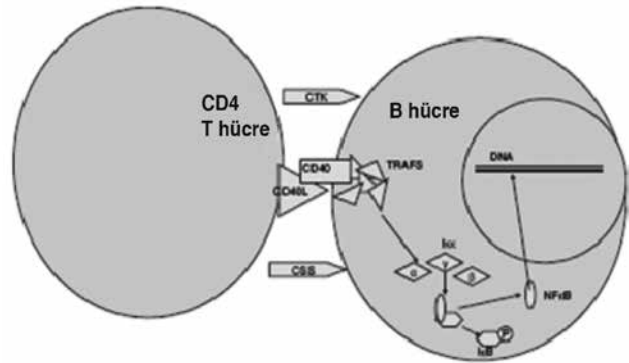
Bilindiği gibi enfeksiyonlara karşı ilk gelişen antikorlar IgM tipindedir. HIGM sendromunda T hücre ve/veya B hücre bozukluğu vardır. Yardımcı T hücrelerinde azalma, supresör T hücrelerinde artma görülebilir (4). T hücresi hücre içi mikroorganizmaları yok etmek için makrofajları aktive edemez ve B hücresini IgM dışında immünglobulin yapma yönünde uyaramaz. IgM artmasında bir başka neden ise IgG'nin IgM üzerine "feed back" inhibisyon yapamamasıdır.

B hücresinin matürasyonunda iki önemli aşama immünglobulin sınıf değişimi ve somatik

hipermutasyondur. CSR, SHM ile eş zamanlı olarak T ve B hücre etkileşimiyle başlar, germinal merkezde gerçekleşir. IgM mutasyona uğrar, farklı izotipte antikorlar üretilir. Patojenlere karşı en iyi humoral cevabı oluşturmak için CSR gereklidir. İmmünglobulin V bölgesi aynı olduğundan burada antijen spesifite ve affinitesi aynıdır. CSR'deki bozuklukların tam olarak belirlenebilmesi, otozomal resesif HIGM durumlarının



Şekil 1. Hiper IgM sendromu tiplerinin şematik gösterimi. Aktive T ve B hücreleri arasında ilişki bozulduğunda (CD40L ve CD40 yokluğu), B hücreleri class-switch rekombinasyona gidemez. Sinyal moleküllerinde NEMO ve IκB veya intrinsek B hücre enzimlerindeki (AID ve UNG) defekt HIGM sendromu ile sonuçlanabilir. TRAF (TNF receptor-ilişkili faktör), NF-κB (Nuclear factor-κB), IKKγ/NEMO (κB-kinazın inhibitörü / NF-κB essential modülator), AID (Activation-induced cytidine deaminase), UNG (Uracil DNA glycosylase), IκBα (NF-κB'nin α inhibitörü)



Şekil 1. Class Switch Recombination'ü (CSR) uyarın B hücre aktivasyonu. CTK (sitokinler), CSS (kostimulasyon sinyalleri), TRAFs (Tümör nekroz faktör reseptör ailesi ilişkili faktörler), IKK (IKB kinaz kompleks), P (fosfor), IκB(a) inhibitör protein NFκB ile bir kompleks oluşturur ve NFκB'yi artırır fakat IKK tarafından fosforilasyon NFκB'nin nükleusta translokasyonunu bozar (7)

moleküler düzeyde açıklanmasını sağlamıştır. Somatik hipermutasyonda ise immünglobulin geninin V bölgesindeki mutasyonlar sayesinde antijen bağlama affinitesi yüksek, antikor repertuarı geniş, antijen bağlama sahaları oluşturulur. IgM mutasyona uğrarken IgA ve IgG mutasyonsuz kalabilir (8).

Klinik

Semptomlar yaşamın 1. veya 2. yılında ortaya çıkar. Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık görülür. En sık klinik belirtiler tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, P. jirovecii pnömonisi, lenfoid hiperplazi, nötropeni ve ishaldir. Piyojen bakteriler sıklıkla otit ve akciğer enfeksiyonlarına, giardia, cryptosporidium gibi patojenler ise ishale neden olur. Cryptosporidiuma bağlı sklerozan kolanjit gelişen olgular bildirilmiştir. Ayrıca malabsorbsiyon da bu hastalarda sık görülür. Hematolojik olarak

nötrofil ve trombosit sayısında azalma saptanabilir. Nötropeni; oral ülser, proktit, deri enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur.

Otozomal resesif formda büyümüş lenf nodları ve tonsiller, hepatosplenomegali, kronik artrit, trombositopeni, hemolitik anemi, hipotiroidi gibi otoimmün hastalıklar görülebilir (7). Sindirim sisteminin plazma hücresi ile yaygın infiltrasyonu ölüme neden olabilmektedir.

Tanı

İn vitro olarak fonksiyona CD40 Ligand (CD154) molekülünün akım sitometrik olarak gösterilememesi ile X'e bağlı HIGM sendromu tanısı konur. Moleküler defektler ile ilgili mutasyon analizi çalışmaları sonucunda alt gruplar tanımlanabilir.

Eğer hasta X'e bağlı HIGM sendromunun tüm özelliklerini gösteriyor ancak cinsiyeti kadın ve

Tablo 1. Hiper IgM sendromunun genetik olarak tanımlanmış olan tipleri

Moleküler Bozukluk	Genetik Geçiş	Enfeksiyona Yatkınlık	Lenfoid Hipertrofi	Otoimmünite	Lenfoma	CSR Defekti	SHM Defekti	DNA Tamir Defekti
XHIGM-CD40L Eksikliği (Tip 1 HIGM)	X'e bağlı	Bakteriyel, fırsatçı enfeksiyon	-	Var	Yok	Var	Var	Yok
AID Eksikliği (Tip 2 HIGM)	OR	Bakteriyel	++	Var	Yok	Var	Var	Yok
AID C terminal Eksikliği	OD	Bakteriyel	+	?	Yok	Var	Yok	Yok
CD40 Eksikliği (Tip 3 HIGM)	OR	Bakteriyel, fırsatçı enfeksiyon	-	Var	Yok	Var	Var	Yok
UNG Eksikliği (Tip 5 HIGM)	OR	Bakteriyel	+	?	Olabilir	Var	Yok	Yok
NFκB sinyalizasyon defekti (Tip 6)	X'e bağlı/OD	Bakteriyel, fırsatçı enfeksiyon	-	Var	Yok	Var	Var	Yok
PMS2 Eksikliği	OR	Bakteriyel	?	?	?	Var	Yok	Yok
DNA tamir mekanizmalarını bozan kompleks bozukluklar (Ataksi telenjektazi, Nijmegen Breakage sendromu)	OR	Bakteriyel, nadiren fırsatçı enfeksiyon	-	Var	Var	Var	Yok	Var

CSR: class switch recombination, SHM: somatik hipermutasyon, OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif, AID: activation induced cytidine deaminase, UNG: uracil N glycosylase, PMS2: postmeiotic segregation increased, HIGM: hiper IgM

CD40 ligand ekspresyonu normal ise otozomal resesif formdan şüphelenilmelidir (8).

Ektodermal displazili, tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda serum IgM düzeyi normal veya artmış iken IgA ve IgE düzeyleri belirgin düşükse HIGM sendromu düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda serumda IgM yüksekliği ile giden diğer bozukluklar dikkate alınmalıdır. Bunlar:

- 1) Ataksi telenjektazi (ATM geni de CSR'de önemli rol oynamaktadır)
- 2) Konjenital Rubella (CD40 düşüktür)
- 3) MHC Class-2 eksikliği (CD40L düşüktür)
- 4) Mikrosefali, mental retardasyon, immün yetmezlikle giden sendromlarda eşlik eden Hiper IgM sendromu fenotipi olabilir (9).

HIGM sendromunun klasik formlarına ek olarak DNA tamir mekanizmalarının kompleks bozukluklarında da HIGM benzeri immünolojik yapı görülebilir.

CD40L Eksikliği (Hiper IgM Sendromu Tip 1)

HIGM sendromlu hastaların %65-70'ini oluşturur. X'e bağlı geçiş gösterir ve erkekleri etkiler. B hücreleri normal iken T hücrelerinde CD40 ligand eksiktir. CD40 Ligand geni Xq26'da lokalizedir. Neonatal dönemde T hücre gelişiminde bozukluk, T hücre stimülasyonunda kullanılan CD40 ligand molekülünün üretiminin kaybı ile sonuçlanır. Klinik fenotipte IgG ve IgA üretiminin ağır derecede bozuk olduğu görülür. Hastaların yarısına yakınında başlangıçta IgM yüksektir geri kalanlarda ise normal sınırlarda olabilir (10).

T hücreleri tarafından B hücreleri aktivasyon kaybına uğratılması nedeniyle bu hastaların lenf nodu biyopsilerinde germinal merkezin az geliştiği görülür. T hücrelerinde CD40L'nin ekspresyon bozukluğu ve lenf nodlarında germinal merkez olmaması nedeniyle ekstrasfoliküler alanlarda CD40L/CD40 ilişkisi etkili değildir. CD27+ hafıza B hücrelerinin sayısı çok düşüktür veya saptanamaz (11). Dolaşımda T ve B hücre sayıları normaldir. Antijene spesifik T hücre yanıtı ise azalmıştır. IgM spesifik antikor düzeyleri (izohemaglutinin) normaldir.

Klinik: Küçük tonsiller, saptanamayan lenf bezleri, ateş, serum IgA, IgG, IgE düzeylerinde düşüklük görülür. Otoimmün hastalıklar oldukça sık olup trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, seronegatif artrit, inflamatuvar barsak hastalığı görülebilir. Levy ve ark.'nın çalışmasındaki olgularda %11 seronegatif

artrit, %6 inflamatuvar barsak hastalığı, 3 hastada trombositopeni, 1 hastada otoimmün hemolitik anemi saptanmıştır (10). P. jirovecii, cryptosporidium türleri toxoplasma gondii, mikobakteri türleri gibi intrasellüler fırsatçı enfeksiyonların görülme olasılığı artmıştır (5,10,12-14). Hastaların %50'sinde akut veya kronik cryptosporidium enfeksiyonu görülür ve buna bağlı sklerozan kolanjit görülme sıklığı artar. Nötropeni CD40 defekti olan erkeklerdeki en sık komplikasyondur (10). Yaygın verruka vulgaris lezyonları, cryptosporidium enteriti, karaciğer hastalığı ve artmış malignite riski vardır. Safra yolları ve barsakları etkileyen maligniteler, nöroendokrin tümörler bildirilmiştir (15).

“Activation Induced Cytidine Deaminase” (AID) Eksikliği (Hiper IgM Sendromu Tip 2)

HIGM sendromunun nedenleri içinde genetik defekti tanımlanan ikinci tiptir. CD40 Ligand kaybına göre çok nadir görülür. Bu hastalardaki bozukluk B hücrelerindedir. T hücre immünesi genellikle bozulmamıştır. Bu tipte mutasyon kromozom 12p13'te lokalize olan AID genindedir. Otozomal resesif geçiş gösterir (16).

AID gen mutasyonu çoğunlukla homozigottur. AID eksikliği B hücrelerinin terminal farklılaşmasında bozukluğa, izotip değişim defektine ve immünglobulin gen süpermutasyonunun yokluğuna yol açar. Yirmi dokuz hasta ile yapılan bir çalışmada 15 farklı mutasyon bildirilmiş ancak genotip fenotip ilişkisi için kanıt saptanamamıştır (17). Günümüze kadar AID geninde 40 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Tipik AID defekti olan hastalarda CSR ve SHM'nin her ikisi de bozuktur. Hafif klinik bulgu veren ve fırsatçı enfeksiyonların görülmediği AID mutasyonlu birçok hastada hayatın 2. ve 3. dekatına kadar immün yetmezlik tanımlanmamıştır (18).

Hastalardaki karakteristik bulgular; germinal merkez hipertrofisi, lenfoid hiperplazi ve B hücre sayısında azalmadır. Klinikte dikkati çeken bulgu, büyük tonsiller ve servikal lenf nodlarıdır. Yüzde 10 olguda hepatosplenomegali görülebilir. Başlangıç yaşı ileridir. P. jirovecii'ye yatkınlık gözlenmez. Serum IgA, IgG, IgE düzeyleri çok düşük, IgM normal veya artmıştır. Otoimmün sitopeniler, ektopik nonlenfoid doku gelişimi organ spesifik otoimmüniteye neden olarak artrit, hepatit gibi tablolar ortaya çıkabilir.

Lenfoid hiperplaziye rağmen malignansi riski artmamıştır. CD40 ligand defekti olan hastalara göre daha selim seyirlidir (19).

Laboratuvar incelemelerinde; IgG tipi antikor yanıtı saptanamazken, izohemaglutinin ve antipolisakkarit IgM saptanabilir. T hücre sayıları ve stimülasyon testleri, Periferik B hücre sayıları ve CD40 düzeyi normaldir. Lenf nodlarının incelenmesinde; belirgin foliküler hiperplazi, dev germinal merkezleri vardır.

Türkiye’de en sık görülen form akraba evliliklerinin sık görülmesinden dolayı otozomal resesif formla seyreden alt tiplerdir (AID defekti gibi), (20).

CD40 Eksikliği (Hiper IgM Sendromu Tip 3)

CD40 gen mutasyonu ile karakterize, hastalığın nadir bir formu olup otozomal resesif geçiş gözlenir. CD40 molekülü B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive epitel hücrelerinde eksprese edilir (21). Bu tipte B hücreleri, intrinsek olarak anormal olması nedeniyle sınıf dönüşümünde T hücrelerinden sinyal alamaz. CD40 eksprese edemeyen hastalarda B lenfositler ve monositlerin yüzeyinde CD40 üretiminin tam kaybı mevcuttur. X’e bağlı HIGM’li hastalara benzer bir klinik tablo görülür. Bebeklik dönemi boyunca şiddetli fırsatçı enfeksiyonlar ve gelişme geriliği görülür (22).

Akım sitometrik yöntem ile B hücreleri içinde CD40 üretiminin değerlendirilmesi ve mutasyon analizi ile tanı konulabilir.

Hiper IgM Sendromu Tip 4

Genetik olarak moleküler bozukluğun tanımlanmamış olduğu hastalık alt grubunu oluşturmaktadır. HIGM sendromlu tüm hastaların %75-80’inde genetik neden tanımlanabilmiştir. Hastalıkla ilgili bilinen genetik mutasyonlardan birini taşımayan kalan %20-25 oranda hasta bu gruptadır.

“Uracil DNA Glycosylase” (UNG) Defekti (Hiper IgM Sendromu Tip 5)

Uracil DNA glikozilaz enziminin katalitik bölgesinde mutasyon saptanmıştır. Normal CD40L, CD40 ve AID olmasına rağmen bu hastalarda serum IgG ve IgA düzeylerinde belirgin düşüklük vardır. UNG enziminin kaybı küçük bir hasta grubunda tanımlanmıştır (23). AID kaybıyla (HIGM-2) benzer bir klinik tabloya neden olur. CSR bozuk ancak

SHM normaldir. Semptomlar genellikle ileri yaşlarda başlar. Lenfoid organlarda hipertrofi, sessiz bakteriyel enfeksiyonlar görülür, T ve B hücre sayısı normal saptanır. Otoimmün bulgular eşlik edebilir, malignensi rapor edilmemiştir. Nötropeni ve P. jirovecii pnömonisi görülmez.

NEMO Gen Mutasyonu (Hiper IgM Sendromu Tip 6)

B hücresinde CD40 yoluyla çekirdeğe sinyal iletiminde NFκB önemlidir. Hipohidrotik (anhidrotik) ektodermal displazi (EDA), anormal diş, saç ve ter bezi gelişimiyle karakterize nadir bir sendromdur (24). EDA’nın X’e bağımlı tipi immün yetmezlik, bakteriyel ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterizedir (25,26). EDA’lı immün yetmezlikli hastaların çoğunluğunda NEMO geninin C terminalinde nokta mutasyon bulunmuştur. NEMO gen mutasyonu NFκB aktivasyonunu engeller. NFκB translokasyonu bozuk ise NFκB bağımlı AID ve UNG’yi de içeren çok sayıda protein üretilemez (27).

NEMO geninin C terminalindeki mutasyon EDA immün yetmezlik fenotipi, osteopetrozis ve lenfödem ile ilişkilidir. Crohn benzeri inflamatuvar kolit görülebilir (6). Kadınlarda inkontinensia pigmentiye, erkeklerde ise embriyonel dönemde ölüme neden olabilir (28). Bu defektin bulunduğu hiper IgM hastaları ektodermal displazi nedeniyle kolaylıkla tanınabilir.

Tedavi

Intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi 3-4 haftada bir verilir. P. jirovecii için trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi uygulanır. Nötropenik hastalarda granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) tedavisi, seçilmiş hastalara verilir, uzun süreli tedavi önerilmez. Karaciğer hastalığını önlemek için karaciğer ve safra yolları fonksiyonlarının dikkatlice monitorize edilmesi gerekir. Canlı virus aşılı önerilmez. İçme sularının cryptosporidium ile kontaminasyonu önlenmelidir. Cryptosporidium enfeksiyon riskini en aza indirmek için: suların kaynatılarak veya <1 µm por ile filtrelenerek kullanılması, yüzme havuzu, göl veya göletlere girilmemesi, yüzme havuzuna 5 yaşın üzerinde girilebilmesi, kuzu gibi çiftlik hayvanları ve kedi köpek ile temastan kaçınılması, her ishal atağının araştırılması önerilmektedir (7).

İntrensek B hücre defekti olan hasta grubunda İVİG tedavisine yanıt iyidir, kemik iliği nakli gerekmez. Ancak, lenfoid malignite veya kontrolsüz otoimmünite gibi ağır durumlarda kemik iliği nakli düşünülebilir. Hastaların erken tanı ve tedavisi ile bronşektazi, kronik sinüzit gibi komplikasyon oranları azaltılabilir.

HIGM tip 1 olgularında kordon kanı veya kemik iliği nakli gerekmektedir. Nakil sonrasında bulgulara tam düzleme gözlenmiştir. Gennery ve ark.'nın serisinde %68 sağ kalım bildirilmiştir (29,30). Transplantasyon öncesi ve sonrasında cryptosporidium enfeksiyonu büyük bir sorun teşkil ettiğinden PCR ile tetkik edilmesi önerilmiştir (31).

Ölüm nedenleri arasında yaşamın erken döneminde enfeksiyonlar, karaciğer hastalığı ve malignite sayılabilir. Kök hücre veya kord kanı ile transplantasyon kür sağlar. Bununla birlikte transplantasyon sonrasında cryptosporidium enfeksiyonu tekrarlayan olgular bildirilmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile gelen, nötropeni ve kronik ishal etyolojisi araştırılan olgularda serumda IgM artmış veya normal iken, IgG ve IgA düzeyleri belirgin düşük ise hiper IgM sendromu düşünülmelidir. Primer immün yetmezlikler açısından şüphe indeksi yüksek tutularak hastaların erken tanı ve tedavisi sağlanabilir. Bu sayede bronşektazi, kronik sinüzit, bronşit gibi komplikasyonların gelişimi azaltılacaktır.

Kaynaklar

- Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). *Immunodeficiency Rev* 1992;3:101-21.
- Burtin P. Un exemple d'agammaglobulinemia atypique (uncas de grande hypogammaglobulinemia avec augmentation de β -2macroglobuline). *Pev Franc Etud Clin Biol* 1961;6:286-9.
- Rosen FS, Kevy SV, Merler E, Janeway CA, Gitlin D. Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia; deficiency of 7S gammaglobulins in the presence of elevated 19S gammaglobulins. *Pediatrics* 1961;28:182.
- Etzioni A, Ochs HD. The Hyper IgM Syndrome-An Evolving Story. *Pediatric research* 2004;56:510-24.
- Ersoy F, Sanal O, Tezcan I. Clinical and immunological aspects of hyper-IgM syndrome. *Turk J Pediatr* 1990;32:13-20.
- Orange JS, Levy O, Geha RS. Human disease resulting from gene mutations that interfere with appropriate nuclear factor-kappa B activation. *Immunol Rev* 2005;203:21-37.
- Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes Blackwell Publishing Ltd. *Br J Haematol* 2010;149:167-80.
- Kracker S, Gardes P, Mazerolles F, Durandy A. Immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *Clinical Immunology* 2010;135:193-203.
- Geha RS, Plebani A, Notarangelo LD. CD40, CD40 Ligand and the Hyper IgM Syndrome. *Primary Immunodeficiency Diseases: a molecular and genetic approach/edited by Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. 2nd ed. 251-268.*
- Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordigoni P, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *The Journal of Pediatrics* 1997;131:47-54.
- Agematsu K, Nagumo H, Shinozaki K, Hokibara S, Yasui K, et al. Absence of IgD-CD27(+) memory B cell population in X-linked hyper-IgM syndrome. *J Clin Invest* 1998;102:853-60.
- Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:373-84.
- Subauste CS, Wessendarp M, Sorensen RU, Leiva LE. CD40-CD40 ligand interaction is central to cell-mediated immunity against *Toxoplasma gondii*: patients with hyper IgM syndrome have a defective type 1 immune response that can be restored by soluble CD40 ligand trimer. *J Immunol* 1999;162:6690-700.
- Hayashi T, Rao SP, Meylan PR, Kornbluth RS, Catanzaro A. Role of CD40 ligand in *Mycobacterium avium* infection. *Infection and Immunity* 1999;67:3558-65.
- Hayward AR, Levy J, Facchetti F, Notarangelo L, Ochs HD, Etzioni, A et al. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Immunol* 1997;158:977-83.
- Revy P, Muto T, Levy Y, Geissmann F, Plebani A, Sanal O, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000;102:565-75.
- Quartier P, Bustamante J, Sanal O, Plebani A, Debre M, Deville A, et al. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clinical Immunology* 2004;110:22-9.
- Ta VT, Nagaoka H, Catalan N, Durandy A, Fischer A, Imai K, et al. AID mutant analyses indicate requirement for class-switch-specific cofactors. *Nature Immunology* 2003;4:843-8.
- Hase K, Takahashi D, Ebisawa M, Kawano S, Itoh K, Ohno H. Activation-induced cytidine deaminase deficiency causes organ-specific autoimmune disease. *Plos One* 2008;3:3033.
- Meyers G, Ng YS, Bannock JM, Lavoie A, Walter JE, Notarangelo LD, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) is required for B-cell tolerance in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:11554-9.
- Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghonaium A, Soresina AR, Loubser M, et al. Mutation of CD40 gene causes an autosomal form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12614-9.
- Kutukculer N, Aksoylar S, Kansoy S, Cetingul N, Notarangelo LD. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in hiper IgM syndrome caused by CD40 deficiency. *J Pediatr* 2003;143:141-2.
- Imai K, Slupphaug G, Lee WI, Revy P, Nonoyama S, Catalan N, et al. Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. *Nat Immunol* 2003;4:945-6.

24. Clarke A, Phillips DI, Brown R, Harper PS. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child* 1987;62:989-96.
25. Abinun M, Spickett G, Appleton AL, Flood T, Cant AJ. Anhidrotic ectodermal dysplasia associated with specific antibody deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155:146-7.
26. Carrol ED, Gennery AR, Flood TJ, Spickett GP, Abinun M. Anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency: the role of NEMO. *Arch Dis Child* 2003;88:340-1.
27. Orange JS, Geha RS. Finding NEMO: genetic disorders of NF- κ B activation. *J Clin Invest* 2003;112:983-5.
28. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, Orlow SJ, Moss C, Golabi M, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO) *Am J Hum Genet* 2000;67:1555-62.
29. Dimicoli S, Bensoussan D, Latger-Cannard V, Straczek J, Antunes L, Mainard L, et al. Complete recovery from cryptosporidium parvum infection with gastroenteritis and sclerosing cholangitis after successful bone marrow transplantation in two brothers with X-linked hyper-IgM syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:733-7.
30. Gennery AR, Khawaja K, Veys P, Bredius RG, Notarangelo LD, Mazzolari E, et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993-2002. *Blood* 2004;103:1152-7.
31. McLauchlin J, Amar CF, Pedraza-Díaz S, Mieli-Vergani G, Hadzic N, Davies EG. Polymerase chain reaction-based diagnosis of infection with *Cryptosporidium* in children with primary immunodeficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:329-35.