IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

HİPER IgM SENDROMU

Biotherapies for Life™ CSL Behring

CSL Behring tarafından eğitim bursu olarak desteklenmektedir.

HyperIgmSyndrome_Turkish.indd 1 20/03/17 16:16

HİPER IgM SENDROMU

Bu kitapçık, hastalar ve aileleri tarafından kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve bir klinik immünolog'un tavsiyesinin yerini almaz.

HyperIgmSyndrome_Turkish.indd 3 20/03/17 16:16

AYRICA BKZ.

.YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK

.KRONİK GRANÜLOMATÖZ HASTALIK

.X E BAĞLI AGAMMAGLOBULİNEMİ

.AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK

.WISKOTT-ALDRICH SENDROMU

HyperIgmSyndrome_Turkish.indd 4 20/03/17 16:16

HİPER IgM SENDROMU

Hiper IgM sendromu olan hastalar, IgM antikorundan (immünoglobulin) IgG, IgA ve IgE antikorlarına geçişte yetersizliğe sahiptir. Bunun sonucu olarak, bu hastalarda IgG ve IgA düzeyleri azalırken, IgM seviyesi normal ya da yüksektir. Çok sayıda farklı genetik bozukluk Hiper IgM sendromuna neden olabilir. En yaygın biçimi X kromozomuna bağlı kalıtımdır ve sadece erkek çocukları etkiler. Diğer formların çoğu otozomal resesif olarak kalıtılır ve hem erkek hem de kız çocukları etkiler.

TANIM

Hiper IgM sendromu olan hastalarda, IgM tip antikorların IgG, IgA ya da IgE tip antikorlara geçişinde yetersizlik mevcuttur. Bunun sonucu olarak, bu hastalarda IgG ve IgA serum seviyeleri azalırken, IgM seviyeleri normal ya da yükselmiştir. B-lenfositler, IgM tipi antikorlarını üretir, ancak IgM antikorundan IgG, IgA ve IgE antikorlarına sınıf değişimi için T-lenfositlerden yardıma ihtiyaç duyar. Hiper IgM sendromu, T ve B lenfositleri arasındaki bu etkileşimi etkileyen çok sayıda genetik bozukluktan kaynaklanır.

Hiper IgM sendromunun en yaygın biçimi, aktive T-lenfositlerin yüzeyinde bulunan bir proteindeki kusur ya da o proteinin eksikliği sonucu oluşur. Bu etkilenen protein, B-lenfositler üzerinde bulunan ve CD40 olarak adlandırılan proteine bağlandığı için “CD40 ligand” olarak isimlendirilir. CD40 ligandı X kromozomu üzerinde bulunan bir gen tarafından ifade edilir. Bu nedenle, bu primer immün yetmezlik hastalığı X’e bağlı çekinik olarak kalıtılır ve genellikle sadece erkek çocuklarda gözlenir. CD40 ligand’daki eksikliğin sonucu olarak, bu hastalık ile etkilenen hastaların

HyperIgmSyndrome_Turkish.indd 5 20/03/17 16:16

HİPER IgM SENDROMU

T-lenfositlerinin IgM'den IgG, IgA ve IgE immünoglobulinlerine çevrim için B-lenfositlerine talimat vermeleri mümkün değildir. Buna ek olarak, CD40 ligandı T-lenfositlerin diğer fonksiyonları için önemlidir, ve bu nedenle, X'e bağlı Hiper IgM sendromlu hastalar T-lenfositlerin bazı koruyucu fonksiyonlarında da kusura sahiptir.

Hiper IgM sendromunun diğer formları otozomal resesif olarak kalıtılır ve erkeklerde ve kadınlarda eşit olarak gözlenir. Bu diğer formların moleküler temelleri tespit edilmiştir. Bu formlar, CD40 sinyal yolaklarında bulunan genlerde oluşan hatalar sonucu oluşur. CD40 genetik eksikliği çok nadir görülür ve birkaç ailede belirlenmiştir. Oluşan hastalık, X'e bağlı Hiper IgM sendromu ile neredeyse aynıdır, çünkü CD40 ligand T-lenfositler üzerinde bulunmasına rağmen CD40 B-lenfositler üzerinde bulunur ve immün sistemin diğer hücrelerinde ya mevcut değildir ya da fonksiyon olarak iş yapamaz. B-lenfositlerde IgM antikrondan IgG, IgA ya da IgE antikorlarına çevrim için gerekli diğer iki gen (AID ve UNG) tanımlanmıştır. Hiper IgM sendromlu hastalarda her iki gende kusurlar bulunmuştur. Bu genlerin fonksiyonu antikor çevrimine sınırlı olduğu için, CD40 ligandın diğer T-lenfosit fonksiyonları etkilenmez ve bu hastaların T hücreler tarafından kontrol edilen organizmaların neden olduğu enfeksiyonları göstermeleri daha az olasıdır.

Son olarak, Hiper IgM sendromunun Ektodermal Displazi olarak adlandırılan cilt durumu ile alakalı bir tipinde, NF-kB sinyal molekülünün aktivasyonu için gerekli olan diğer X'e bağlı gende kusur belirlenmiştir. Hastaların immün yetmezlikleri yanında seyrek saçlara ve konik dişlere sahip olmaları diğer abnormaliteler arasındadır. NF-kB, CD40 tarafından aktive edilir ve antikor çevriminde rol oynayan sinyal yolağı için gereklidir. NF-kB ayrıca enfeksiyonlarla mücadelede önemli olan diğer sinyal yolakları tarafından aktive edilir. Bu nedenle, bu hastalıktan etkilenen çocuklar ciddi enfeksiyonlara karşı hassastır.

HyperIgmSyndrome_Turkish.indd 6 20/03/17 16:16

KLİNİK SUNUM

Hiper IgM sendromlu çoğu hastada yaşamının birinci veya ikinci yılında klinik belirtiler ortaya çıkar. En yaygın problem, tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları dahil enfeksiyona artan yatkınlıktır. En sık enfekte eden ajanlar bakterilerdir. Diğer mikroorganizma çeşitleri de ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Örneğin, Pneumocystis jeruveci (carinii) pnömoni, fırsatçı enfeksiyon, yaşamın birinci yılında oldukça sık görülür ve bunun varlığı çocuğun X'e bağlı Hiper IgM sendromu olduğunun ilk ipucunu verebilir. Akciğer enfeksiyonlarına aynı zamanda, Cytomegalovirus gibi virüsler ve Cryptococcus gibi mantarlar neden olabilir. Ayrıca sindirim sistemi şikayetler, en sık ishal ve emilim kusurları, bazı hastalarda bildirilmiştir. X'e bağlı Hiper IgM sendromunda barsaklarda semptomlara neden olan başlıca organizmalardan bir tanesi Cryptosporidium'dur. Bu organizma, ciddi bir hastalık olan sklerozan kolanjite neden olabilir.

X'e bağlı Hiper IgM sendromlu hastaların yarısı ya geçici ya da kalıcı nötropeni (düşük beyaz kan hücresi sayısı) geliştirir. Hastaların çoğu koloni uyarıcı edici faktör (G-CSF) ile tedaviye yanıt vermelerine rağmen, nötropeninin nedeni bilinmemektedir. Nötropeni genellikle oral ülserler, kalın barsak iltahabı (rektum içinde inflamasyon ve ülser) ve deri enfeksiyonları ile ilişkilidir. Çekinik kalıtımlı Hiper IgM sendromlu hastalarda lenf düğümlerinin genişlemesi, diğer immün yetmezlik hastalarının çoğuna göre daha sık görülür. Sonuç olarak, hastalar sıklıkla büyümüş bademciklere, büyük dalak ve karaciğere ve genişlemiş lenf düğümlerine sahiptir. Bu hastalarda ayrıca otoimmün bozukluklar da oluşabilir. Otoimmün bozuklukların bulguları kronik eklem iltahabı, düşük trombosit sayısı (trombositopeni), anemi, tiroid bezlerinin az çalışması ve böbrek hastalığını içerebilir.

HyperIgmSyndrome_Turkish.indd 7 20/03/17 16:16

TANI

X'e bağlı Hiper IgM sendromu tanısı için, düşük ya da sıfır IgG ve IgA değerleri ve normal ya da artmış IgM değerleriyle karakterize edilen hipogammaglobulinemi ile gelen her çocuk düşünülmelidir. Aktive edilmiş T hücreler üzerinde ifade edilen CD40 ligandının yokluğu karakteristik bir bulgudur. Ancak, immün yetmezliğin diğer formlarını taşıyan bazı hastalarda CD40 ligand geni gayet normel iken, CD40 ligand ifadesi belirgin bir şekilde azalmış olabilir. Bu nedenle, bu hastalığın kesin tanısı CD40 ligand genini etkileyen mutasyonun tanımlanmasına bağlıdır. Bu tip DNA analizi bazı özel laboratuarlarda yapılabilmektedir.

Eğer bir hasta X'e bağlı Hiper IgM sendromu özelliklerine sahipse, fakat kız hasta ise ve/veya aktive T-lenfositler üzerinde normal CD40 ligand gen ifadesi varsa, Hiper IgM'nin otozomal resesif formlarından şüphelenilebilir.

İmmün yetmezlikle birlikte Ektodermal Displazi, diğer bir X'e bağlı Hiper IgM tipidir, bu displazinin özelliklerine (seyrek saç, konik dişler gibi), tekrarlayan enfeksiyonlara, normal ya da artmış IgM, azalmış IgG, IgA ve IgE değerlerine sahip bir hastada şüphelenilebilir olmalıdır.

Otozomal resesif Hiper IgM'nin ya da immün yetmezlik ile birlikte Ektodermal Displazi'nin tanısı bu hastalıklara neden olan bilinen genlerin mutasyon analizi ile teyit edilebilir.

KALITIM

X'e bağlı Hiper IgM ve immün yetmezlik ile birlikte Ektodermal Displazi, X'e bağlı resesif kalıtım gösterir. Bunun sonucu olarak, sadece erkek çocuklar etkilenir. Bunlar X'e bağlı resesif geçişli kalıtsal hastalıklar olduğu için, benzer klinik bulgular gösteren erkek kardeşler ya da dayı(lar) olabilir.

HyperIgmSyndrome_Turkish.indd 8 20/03/17 16:16

X'e bağlı diğer hastalıklarda olduğu gibi, ailenin etkilenmemiş başka üyeleri de bulunabilir.

Hiper IgM sendromunun çekinik tipleri her iki kromozomda da aynı genin etkilenmesini gerektirdiği için, bunlar X'e bağlı tiplere göre daha nadirdir.

Eğer bir ailede etkilenen genin kesin mutasyonu biliniyorsa, doğum öncesi tanı yapmak ya da aile üyelerinin taşıyıcı olup-olmadığını belirlemek mümkündür.

TEDAVİ

Hiper IgM sendromlu hastalarda IgG düzeyinde ciddi bir azalma söz konusudur. Her 3-4 haftada immünoglobulin değişimi terapisi ile düzenli tedavi, enfeksiyonların sayısını azaltmada etkilidir. Bu tedavi, eksik IgG'nin yerine geçer ve genellikle serum IgM düzeyinin azalması ya da normele dönmesi ile sonuçlanır. X'e bağlı Hiper IgM sendromlu hastalar Pneumocystis jeruvesi (carinii) pnömoniye belirgin bir duyarlılık gösterdiğinden, bir çok hekim bu enfeksiyon için X'e bağlı Hiper IgM sendromu tanısı almış gibi, etkilenen bebeklere trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi vererek, profilaktik veya önleyici tedaviye başlamanın önemli olduğunu düşünür. Bazen nötropeni, IVIG tedavisi sırasında artabilir. Kalıcı nötropenisi olan hastalar granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisine de cevap verebilmektedir. Ancak, G-CSF tedavisi sadece seçilmiş hastalarda kullanılır ve bununla uzun süreli tedavi genellikle tavsiye edilmez. Hiper IgM sendromlu erkek çocukları, diğer immün yetmezlik hastaları gibi, canlı virüs aşıları olmamalıdır, çünkü virüs aşı suşunun hastalığa neden olma olasılığı küçük de olsa mevcuttur. Cryptosporidium ile kontamine olmuş suyu içme olasılığının da azaltılması önemlidir, çünkü bu organizma ile maruziyet ciddi gastrointestinal semptomlara ve kronik karaciğer hastalığına neden olabilir. Bu konuda aile dikkatli olmalıdır, yerel su temininden sorumlu yetkililere ulaşmalıdır ve suyun güvenli olup-olmadığını ve Cryptosporidium içerip-içermediğini sormalıdır.

HyperIgmSyndrome_Turkish.indd 9 20/03/17 16:16

X'e bağlı Hiper IgM sendromlu hastalar antikor eksikliğine ek olarak T-lenfosit fonksiyonunda da eksikliklere sahiptir. İmmünoglobulin tedavisi bu hastaları tüm enfeksiyonlara karşı korumayabilir. Son yıllarda, kemik iliği transplantasyonu ya da kordon kanı kök hücre transplantasyonu desteklenmektedir. Bir düzineden fazla kardeşi ile HLA uyumlu hastada başarılı bir şekilde kemik iliği nakli yapılmıştır. Bu şekilde, bu hastalık için kalıcı bir tedavi mümkündür. Tam ya da kısmen uyumlu kordon kanı kök hücre transplantasyonları da tüm immüniteyi yeniden oluşturacak şekilde başarıyla tamamlanmıştır. Uyumlu akraba dışı nakiller neredeyse uyumlu kardeş nakilleri kadar başarılıdır. X'e bağlı Hiper IgM hastaları kemik iliği transplantasyonunu içeren organ nakillerine karşı güçlü T-hücre yanıtlarına sahip olabildiklerinden, immün baskılayıcı ilaçlar genellikle gereklidir.

BEKLENTİLER

Hiper IgM sendromlu hastalar IgG ve IgA antikorlarının üretiminde ve T-lenfosit fonksiyonlarının bazı yönlerinde (Xebağlı Hiper IgM sendromunda) kusurlara sahip olabilmelerine rağmen, çocukların mutlu ve başarılı yetişkinler olarak büyümesini sağlayacak bir dizi etkili tedavi mevcuttur.

HyperIgmSyndrome_Turkish.indd 10 20/03/17 16:16

HyperIgmSyndrome_Turkish.indd 11 20/03/17 16:16

Primer immün yetmezlikli insanların yaşam kalitesini iyileştirmek için küresel organizasyon

info@ipopi.org

www.ipopi.org

IPOPI, UK'de kayıtlı bir yardım kuruluşudur,
kayıt numarası 1058005'dir.

İMYED: 'İmmün Yetmezlik Derneği'

Octapharma tarafından desteklenmektedir.

2007 Telif hakkı Amerika İmmün Yetmezlik Vakfı'ndadır.
Bu materyalin lisanslanmış olduğu, Primer İmmün Yetmezlik Hastalıkları için Hasta ve Aileleri kitapçığı İmmün Yetmezlik Vakfı tarafından geliştirilmiş ve Baxter Sağlık Kuruluşu tarafından desteklenmiştir.