

Хипер-IgM синдром код дечака с рекурентном пнеумонијом и хепатоспленомегалијом

Драгана Јанић, Недељко Радловић, Лидија Докмановић, Нада Крстовски, Зоран Лековић, Срђа Јанковић, Драгана Ристић

Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Приказан је дечак којем је у узрасту од 13 година дијагностикован хиперимуноглобулин М (хипер-IgM) синдром, урођена имунодефицијенција која се одликује смањењем концентрација IgA, IgE и IgG у плазми уз нормалне или повишене концентрације IgM. У основи синдрома је оштећење CD40 лиганда (CD40L) на помагачким Т-лимфоцитима, што онемогућава „други сигнал“ приликом активације В-лимфоцита и интеракције Т-лимфоцита са дендритичним ћелијама и макрофагима, те доводи до изостанка секундарног имуног одговора (преукључивање класе, сазревање афинитета, имуна меморија), као и одговора на Т-зависне антигене, уз ослабљен ћелијски имунитет.

Приказ болесника У анамнези болесника доминирале су честе инфекције доњег респираторног тракта и заостајање у расту. Прегледом је установљена изражена хепатоспленомегалија. Сумњу на хипер-IgM синдром побудила је смањена концентрација IgA (0,36 g/l) у плазми уз повишену концентрацију IgM (35,5 g/l), док је концентрација IgG била у распону нормалних вредности (12,1 g/l). Дијагноза је потврђена проточном цитометријом, налазом изостанка експресије CD40L на лимфоцитима након стимулације форболмиристилацетатом и калцијумским јонофором. Лечење интравенском применом имуноглобулина је у периоду од постављања дијагнозе довела до повећања брзине раста, повлачења хепатоспленомегалије и смањења учесталости инфекција дисајног тракта.

Закључак Приказани случај наглашава важност упознавања педијатара који пружају примарну здравствену заштиту са клиничком сликом и патогенезом хипер-IgM синдрома, како би се обезбедило рано откривање и повећали изгледи за успех лечења ове ретке имунодефицијенције. Ово је – колико је ауторима познато – први приказ хипер-IgM синдрома који је откривен у Републици Србији.

Кључне речи: IgM; имунодефицијенција; CD40 лиганд; деца

УВОД

Хиперимуноглобулин М (хипер-IgM) синдром је ретка урођена имунодефицијенција коју одликују снижени нивои имуноглобулина класе G, A и E уз нормалне или повишене вредности IgM [1]. Синдром је први пут описан 1961. године [2]. У основи обољења је оштећење лиганда за молекулу CD40 (CD40L) на Т-лимфоцитима, што онемогућава пренос тзв. другог сигнала између помагачких Т-лимфоцита и В-лимфоцита. Због тога В-лимфоцити не могу да започну процесе пребацивања у другу класу (енгл. *class switching*) и сазревања афинитета, као и развој имуне меморије [3]. Такође, не постоји могућност стварања антитела на Т-зависне антигене. В-лимфоцити, са своје стране, имају очувану способност препознавања Т-независних антигена и лучења антитела IgM према овим антигенима (Схема 1). Будући да је CD40L такође неопходан за активацију макрофага и дендритичних ћелија од стране Т-лимфоцита активираних антигеном током ћелијског имуног одговора, хипер-IgM синдром се одликује и неадекватним одговором на многе унутарћелијске патогене микроорганизме, код којих је за успешну одбрану организма неопходан делотворан ћелијски имуни одговор. Ослабљености ћелијског имунитета доприноси и умањена способност Т-лимфоцита да се активирају и отпочну пролиферацију у присуству антигена [4, 5]. Код болесника с хипер-IgM синдромом често се испољава неутропенија, што се објашњава улогом молекула CD40L

у преносу међућелијских сигнала током процеса сазревања мијелоидне крвне лозе [6]. Однос заступљености појединих подтипова лимфоцита у периферној крви је најчешће у оквиру нормалног распона. Лимфни фоликули у секундарним лимфоидним органима показују изразиту хипоплазију герминативних центара, који често потпуно изостају [7]. Некада се јављају и аутоимуне манифестације које погађају један или више органа. Претпоставља се да је постојање аутоантитела последица оштећења сазревања регулаторних Т-ћелија, за које је показано да такође захтева функционалан CD40L.

Нешто више од две трећине болесника са хипер-IgM синдромом има мутацију (описано је више од 200 различитих мутација) гена смештеног на кратком краку X-хромозома, који кодира молекулу CD40L [8]. То је хипер-IgM синдром везан за X-хромозом. У ретким случајевима, услед екстремне лајонизације, могућа је појава блажег облика хипер-IgM синдрома и код особа женског пола [9]. Поред X-везаног хипер-IgM синдрома, описани су и аутозомно рецесивни и аутозомно доминантни типови синдрома условљени оштећењима других гена укључених у међућелијску сигнализацију посредством интеракције CD40/CD40L [10]. Поред генских анализа којима се може открити мутација, у дијагностиковању хипер-IgM синдрома корисно је откривање молекула CD40L на активираним Т-лимфоцитима помоћу проточне цитометрије, што је релативно једноставан и економичан тест за брзу оријентацију [11].

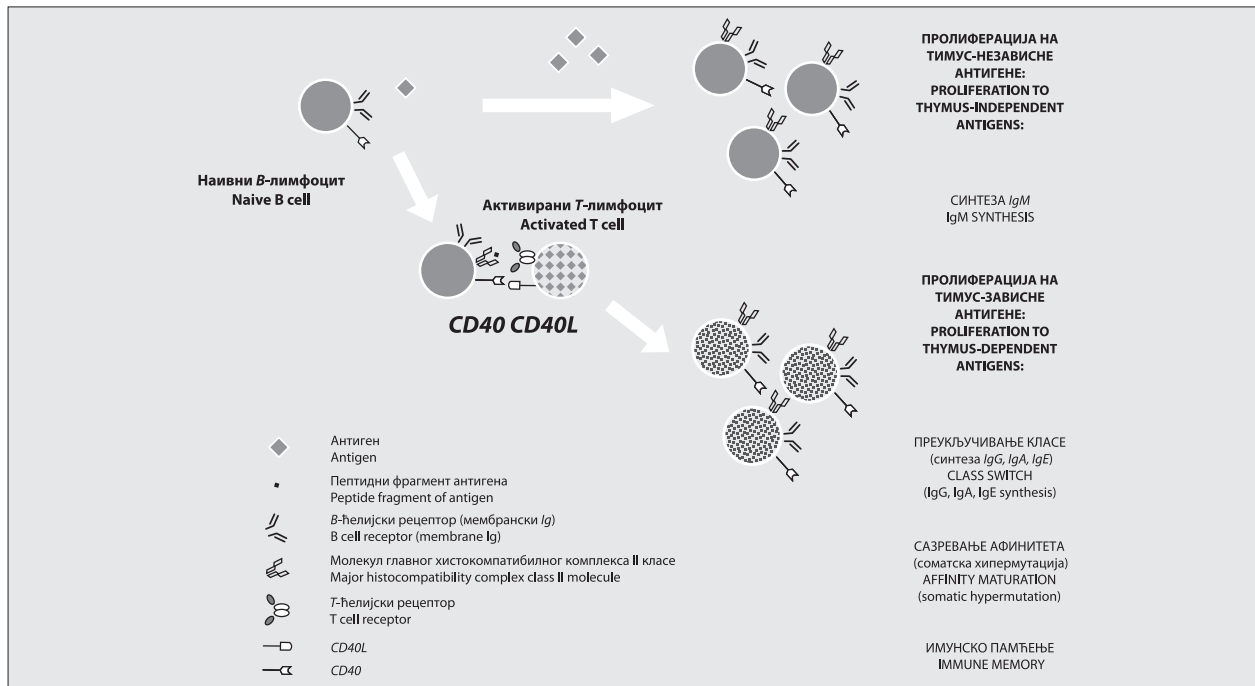


Схема 1. Улога интеракције CD40/CD40L у активацији В-лимфоцита
Figure 1. Role of CD40/CD40L interaction in B lymphocyte activation

Хипер-IgM синдром се најчешће испољава заостајањем у расту, понављаним инфекцијама доњег респираторног тракта и хроничним проливом с инфекцијом гастроинтестиналног тракта или без ње [12]. Упорне инфекције доњег респираторног тракта се по правилу компликују бронхиектазијама. Уз повећање јетре и слезине, на објективном налазу може да се уочи и течност у трбушној дупљи. Лимфни чворови такође могу да буду увећани. Често се јављају и инфекције хепатобилијарног стабла, које могу да буду праћене склерозирајућим холангитисом (чији је узрочник најчешће *Cryptosporidium*), као и инфекције централног нервног система и других органских система. Код болесника с хипер-IgM синдромом такође је повећан ризик оболевања од карцинома јетре, жучних водова и гуштераче.

Лечење хипер-IgM синдрома подразумева интравенску примену имуноглобулина у редовним интервалима од око три недеље, уз одговарајућу циљну антибиотску терапију постојећих инфекција, за коју би било пожељно да је заснована на изолацији узрочника и испитивању резистенције. Такође се препоручује одговарајућа хемиопрофилактика инфекције изазване организмом *Pneumocystis jiroveci*. Упркос лечењу, дугорочна прогноза није сасвим добра; процењује се да 40-50% болесника доживи да уђе у четврту декаду живота [13]. Поред описаног конзервативног лечења, примењује се и алогена трансплантација матичне ћелије хематопоезе даваоца подударног по главном комплексу хистокompatибилности (ГКХ).

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Дечак узраста од 13 година примљен је у Универзитетску дечју клинику у Београду због дуготрајног проли-

ва и губитка телесне масе (два килограма током три месеца). У обилним кашастим столицама, којих је било четири-пет дневно, примећени су слуз и мало крви. Током последње две недеље јавили су се кашаљ и отежано дисање, док је трбух био увећан одраније, током дужег периода, с појачаним венским цртежом видљивим током последњих година дана. У личној анамнези постојали су подаци о екстремној хиперплазији аденоида (која је лечена хируршки чак три пута) и понављаним респираторним инфекцијама (више пута се јављала слика опструктивног бронхитиса). У узрасту од седам година коригована је ретенција тестиса са десне стране, а три месеца пре пријема дечак је био подвргнут операцији ингвиналне киле с леве стране. Уредно је примио BCG вакцину, о чему сведочи ожиљак. Породична анамнеза је без особености. Има старију сестру, која је здрава.

Болесник је на пријему био висок 139 cm (трећи перцентил) и тежак 26 kg (заостатак 12%). При прегледу је показивао аденоидни изглед лица (Слика 1). Ждрело је било мирно. При аускултацији плућа обострано су установљени знаци инфилтрације плућног паренхима (везикобронхијално дисање уз налаз касноинспиријумских пукота). Трбух је био изразито увећан, уз перкуторни налаз слободне течности у перитонеумској дупљи и јасан венски цртеж на предњем торакоабдоминалном зиду (Слика 2). Прегледом је уочена изражена хепатоспленомегалија (доња ивица јетре била је 2 cm изнад нивоа пупка, а доња ивица слезине у висини пупка).

Седиментација еритроцита била је убрзана (132 mm/h), укупан број леукоцита благо увећан ($13 \times 10^9/l$) са преминацијом неутрофила (58%). Концентрација хемоглобина била је 97 g/l. Имуноелектрофорезом су утврђени смањење концентрације IgA (0,36 g/l) и повећање концентрације IgM (35,5 g/l) у плазми, док је



Слика 2. „Аденоидан“ изглед лица
Figure 2. Adenoid facies

концентрација *IgG* била у оквиру нормалног распона (12,1 g/l). На рендгенском снимку плућа уочена су обострана мрљаста засенчења која одговарају бронхопнеумонији. Ултразвучним прегледом трбуха потврђено је увећање јетре и слезине. Налаз компјутеризоване томографије (СТ) трбушних органа открио је задебљање слузокоже ректосигмоидног дела дебелог црева, које се може објаснити хиперплазијом лимфоидног ткива у цревном зиду. На СТ снимку је такође било уочљиво местимично проширење *v. portae* и *v. lienalis*. Мерење протока кроз ове судове колор доплер ултразвучним прегледом је указало на изостанак портне хипертензије. Такође, ни ендоскопским прегледом нису утврђени венски варикозитети у пределу споја желуца и једњака. Биопсијом јетре откривена је веома блага инфилтрација портних простора (који су иначе нормалне величине) лимфоцитима, уз фокусе атрофије хепатоцита, местимично уз благу регенерацију. У зонама атрофије хепатоцита уочени су проширења и конгестија синусоида јетре. Купферове ћелије су биле благо умножене и увећане. Није било знакова било какве инфекције јетре, нити склерозирајућег холангитиса, а промене су оцењене као неспецифичне.

Анализа имунофенотипа лимфоцита периферне крви показала је снижење удела В-лимфоцита (1% *CD19*⁺ лимфоцита) и инверзан однос субпопулација Т-лимфоцита (*CD4*⁺/*CD8*⁺=0,14). Након осам сати инкубације са стимулаторима (форболмиристилацетат и калцијумски јонофор *A23187*) откривено је значајно слабије испољавање молекула *CD40L* на лимфоцитима у односу на контролну здраву особу. На основу овог налаза, заједно с налазом смањења концентрације *IgA* и повећања концентрације *IgM*, и у складу с клиничком сликом, постављена је дијагноза хипер-*IgM* синдрома.

Болесник је лечен супституционом терапијом интравенским имуноглобулинима у интервалима од три недеље. Терапија је довела до повлачења хепатоспленомегалије и убрзања раста (тзв. *catch-up* феномен). Сада, у узрасту од 17 година, телесна висина болесника је 170 cm (између 25. и 50. перцентила), а телесна тежина 60 kg, што одговара висини. Током три и по године надгледања одржава се добро опште стање болесника, премда је једном боловао од пнеумоније, која је успешно лечена одговарајућим антибиотским



Слика 3. Увећање трбуха услед хепатоспленомегалије
Figure 3. Abdominal enlargement due to hepatosplenomegaly

лековима. Тада су бронхоскопијом уочене обостране бронхиектазије.

Описано нехируршко лечење је и даље у току. Родитељи болесника су саветовани у вези са дугорочном прогнозом и превенцијом инфекције микроорганизмом *Cryptosporidium* (прокувавање воде за пиће). Такође је предложена трансплантација матичне ћелије хематопоезе с обзиром на то да је дечакова сестра ГКХ-подударна и тиме потенцијални давалац. Након три године родитељи су дали пристанак на лечење трансплантацијом.

ДИСКУСИЈА

Хипер-*IgM* синдром је примарна имунодефицијенција с најмањом инциденцијом од око једног случаја на милион живорођене деце [14]. Сумњу на ову дијагнозу најчешће побуђују више пута поновљене инфекције респираторног и дигестивног тракта [12], као и централног нервног система [15]. Нарочито је индикативна инфекција условно патогеним микроорганизма, као што су *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans*, *Cytomegalovirus* и *Cryptosporidium*. У Сједињеним Америчким Државама приближно 50% болесника се открије у првој години по рођењу, а 90% до краја четврте године [14]. Болесници код којих се хипер-*IgM* синдром дијагностикује у старијем узрасту имају већу учесталост компликација и слабије изгледе за успех лечења. Ово је – колико је нама познато – први објављени приказ болесника код којег је постављена дијагноза хипер-*IgM* синдрома у Републици Србији.

Историја болести приказаног болесника наглашава значај упознавања педијатара који пружају примарну

здравствену заштиту с клиничком сликом и патогенозом хипер-IgM синдрома. Треба имати у виду да код овог синдрома, за разлику од већине других примарних имунодефицијенција, често постоји хиперплазија терцијарних лимфоидних органа, као што су крајници, Пејерове плоче и лимфно ткиво у колоректалној слузници, будући да је у овом синдрому очуван, а често и компензаторно појачан, примарни стечени имуни одговор посредован В-лимфоцитима који луче антитела IgM према тимус-независним антигенима. Анамнестички податак приказаног болесника о хиперплазији аденоида и више пута извршеној аденектомији може да истакне колико је важно да приликом лечења све деце са заостајањем у расту, упорним инфекцијама и хиперплазијом аденоида хипер-IgM синдром буде уврштен у разматрање диференцијалне дијагнозе, утолико пре што проточна цитометрија пружа могућност да се дијагноза овог синдрома релативно једноставно постави. Што раније долажење до дијагнозе, по могућности пре него што наступе компликације упорних инфекција, као што су бронхиектазије и склерозирајући холангитис, кључно је за успех лечења и дугорочну прогнозу [16].

Податак о уредно примљеној BCG вакцини без компликација у сагласности је са чињеницом да је ћелијски имунитет, који је пресудан код ове живе вакцине, у знатној мери очуван и у при оштећењу CD40L.

Према супституциона терапија имуноглобулина постиже релативно добре резултате лечења, једина могућност за потпуно излечење јесте трансплантација

матичне ћелије хематопоезе [16]. Досад су трансплантацијом постигнути охрабрујући резултати: у једној студији која је обухватила 38 болесника с хипер-IgM синдромом подвргнутих трансплантацији у осам земаља Европе током периода 1993-2002. године, 26 болесника (68%) је преживело процедуру, док су код 22 (58%) постигнуте потпуна реконституција хематопоезе и нормална синтеза свих класа имуноглобулина [16]. Међутим, значајни ризици који постоје при извођењу овог поступка, као што су болест „калем против домаћина” и тешке дисеминоване инфекције, могу да утичу негативно на спремност родитеља да дају свој пристанак на ову радикалну, али делотворну терапију [17, 18].

Иако представља јасно дефинисан имунолошки и клинички ентитет, хипер-IgM синдром је у основи хетерогена група генских поремећаја. Приближно 70% болесника има мутацију гена који кодира CD40L (хипер-IgM синдром везан за X-хромозом или тип 1); поред тога, описано је још неколико типова хипер-IgM синдрома, као што су аутозомно рецесивна оштећења молекула CD40, као и недостатак цитидин-деаминазе и урацил-ДНК гликозилазе, ензима који учествују у ћелијској активацији посредованој интеракцијом CD40/CD40L. Описано је и оштећење гена есенцијалног модулятора нуклеарног фактора капа В (NEMO), који се налази на X-хромозому [19]. Код извесног броја болесника оштећени ген још није познат. Молекуларна дијагноза је веома значајна, јер омогућава пружање адекватног генетског савета породици.

ЛИТЕРАТУРА

- Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). *Immunodeficiency Rev.* 1992;3:101-22.
- Rosen FS, Kevy SV, Merler E, Janeway CA, Gitlin D. Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia: deficiency of 7S gamma-globulins in the presence of elevated 19S gamma-globulins: report of two cases. *Pediatrics.* 1961;28:182-95.
- Callard RE, Armitage RJ, Fanslow WC, Spriggs MK. CD40 ligand and its role in X-linked hyper-IgM syndrome. *Immunol Today.* 1993;14:559-64.
- Grewal IS, Xu J, Flavell RA. Impairment of antigen-specific T-cell priming in mice lacking CD40 ligand. *Nature.* 1995;378:617-20.
- Ameratunga R, Lederman HM, Sullivan KE, Ochs HD, Seyama K, French JK, et al. Defective antigen-induced lymphocyte proliferation in the X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr.* 1997;131(1 Pt 1):147-50.
- Andrews JF, Katz F, Jones A, Smith S, Finn A. CD40 ligand deficiency presenting as unresponsive neutropenia. *Arch Dis Child.* 1996;74:458-9.
- Eisenstein AM, Aker M, Savoldi A, Jaffe R, Prus D. A primary immunodeficiency disorder associated with absence of lymphoid germinal centers. *J Clin Immunol.* 2002;22:297-305.
- Notarangelo LD, Peitsch MC. CD40 L base: a database of CD40 L gene mutations causing X-linked hyper-IgM syndrome. *Immunol Today.* 1996; 17:511-6.
- de Saint-Basile G, Tabone MD, Durandy A. CD40 ligand expression deficiency in a female carrier of the X-linked hyper-IgM syndrome as a result of X chromosome lyonization. *Eur J Immunol.* 1999;29(1):367-73.
- Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, Plebani A. Hyper immunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: clinical, molecular, and immunological features. *Immunol Rev.* 2005;203:48-66.
- Freyer DL, Gowans LK, Warzynski M, Lee WI. Flow cytometric diagnosis of X-linked hyper-IgM syndrome: application of an accurate and convenient procedure. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:363-70.
- Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fisher A, Tovo P, Bordignon P, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr.* 1997;131:47-54.
- Gennery AR, Khawaja K, Veys P, Bredius RGM, 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(3):1152-7.
- 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.
- Cunningham CK, Bonville CA, Ochs HD, Seyama K, John PA, Rotbart HA, et al. Enteroviral meningoencephalitis as a complication of X-linked hyper IgM syndrome. *J Pediatr.* 1999;134:584-8.
- 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.
- Kato T, Tsuge I, Inaba J, Kato K, Matsuyama T, Kojima S. Successful bone marrow transplantation in a child with X-linked hyper-IgM syndrome. *Bone Marrow Transpl.* 1999;23:1081-3.
- Scholl PR, O'Gorman MRG, Pachman LM, Haut P, Kletzel M. Correction of neutropenia and hypogammaglobulinemia in X-linked hyper-IgM syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 1998;22:1215-8.
- Lee WI, Torgerson TR, Schumacher MJ, Yel L, Zhu Q, Ochs HD. Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome. *Blood.* 2005;105:1881-90.

Hyper-IgM Syndrome in a Boy with Recurrent Pneumonia and Hepatosplenomegaly

Dragana Janić, Nedeljko Radlović, Lidija Dokmanović, Nada Krstovski,
Zoran Leković, Srdja Janković, Dragana Ristić

University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction We present a boy diagnosed at age 14 years with hyper-immunoglobulin (Ig) M syndrome, a congenital immunodeficiency characterized by reduced plasma concentrations of IgA, IgE and IgG, with normal or elevated concentrations of IgM. This syndrome is caused by a defect of CD40 ligand (CD40L) on T-helper lymphocytes, impeding the "second signal" during activation of B lymphocytes and interactions of T cells with dendritic cells and macrophages, resulting in the absence of secondary immune response (class switching, affinity maturation, immune memory), as well as responses to T-dependent antigens, with an impairment of cellular immunity.

Case Outline The history of the presented patient was dominated by frequent lower respiratory infections and failure to thrive. Physical examination demonstrated severe hepatosplenomegaly. The suspicion of hyper-IgM syndrome was raised by low plasma IgA (0.36 g/l) with high plasma IgM (35.5

g/l), while the concentration of IgG was within the normal range (12.1 g/l). The diagnosis was confirmed by flow cytometry, which demonstrated the absence of expression of CD40L on lymphocytes following stimulation by phorbolmyristylacetate and calcium ionophore. Since the time of diagnosis, intravenous immunoglobulin therapy has led to catch-up growth, recession of hepatosplenomegaly and reduction in the frequency of respiratory infections.

Conclusion Our report emphasizes the importance for the primary healthcare paediatrician to be well informed about the clinical presentation and pathogenesis of hyper-IgM syndrome, in order to provide early detection and increase the likelihood of success in treating this rare immunodeficiency. To the best of our knowledge, this is the first case of hyper-IgM syndrome reported in the Republic of Serbia.

Keywords: IgM; immunodeficiency; CD40 ligand; children