

Hiperimmüoglobulin E sendromlu bir olguda molluskum contagiosum ve cidofovir tedavisi

Hyperimmunoglobulin E syndrome together with molluscum contagiosum and cidofovir in the therapy

Edeer Karaca N Aksu G Kütükçüler N

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR

Özet

Otozomal resesif hiperimmüoglobulin E sendromu (OR-HİES) tekrarlayan deri ve solunum sistemi enfeksiyonları, kronik ekzema ve artmış serum immunoglobulin E (IgE) düzeyi ile karakterize nadir görülen doğumsal immün yetmezliktir. OR-HİES'nda molluskum contagiosum, herpes zoster ve herpes simplex gibi viral enfeksiyonlara yatkınlık bildirilmektedir. Bu yazıda erken çocukluk yaşlarından itibaren sık tekrarlayan pnömoni, herpetik ve molluskum contagiosum gibi yaygın deri lezyonları olan, aile öyküsü ve serum IgE değerindeki yükseklik ile OR-HİES tanısı alan 8 yaşında erkek hasta sunulmuştur. Hastamızda molluskum contagiosum lezyonları cidofovir ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hiperimmüoglobulin E sendromu, molluskum contagiosum, cidofovir

Summary

Autosomal-recessive hyperimmunoglobulin E syndrome (AR-HIES) is a rare inborn disorder characterized by recurrent skin and respiratory tract infections, chronic eczema and elevated serum IgE. Severe viral infections with molluscum contagiosum, herpes zoster and herpes simplex are reported with AR-HIES. Herein, we present an 8-year-old boy. The diagnosis of AR-HIES was made on the basis of recurrent pneumonia, disseminated molluscum contagiosum, positive family history and elevated serum concentrations of IgE. Molluscum contagiosum lesions of this patient was successfully treated with cidofovir.

Key Words: Hyperimmunoglobulin E syndrome, molluscum contagiosum, cidofovir

Giriş

Hiperimmüoglobulin E sendromu (HİES) serum immunoglobulin E (IgE) değerinde yükseklik, kronik dermatit, tekrarlayan stafilokokal deri abseleri, pnömatosel formasyonu ile karakterize primer immün yetmezliktir (1).

Molluskum contagiosum (MK) deri ve müköz membranların tek veya multipl, benign papüllerle karakterize viral hastalığıdır. Etken poxviridae alt grubundan molluscipox virus ailesine aittir (2). Molluskum contagiosum virus (MKV) enfeksiyonları insanlara spesifiktir.

Tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. MKV deri yolu ile direkt temas ile bulaşarak, tüm vücutta, özellikle axilla, antekubital ve popliteal bölgede tipik lezyonlara neden olur. Molluskum contagiosum enfeksiyonu özellikle çocuklar ve seksüel olarak aktif erişkinlerde deri ve müköz membranlarda kendini sınırlayan seyir izlemekle beraber, immün yetmezliklerde, atopik dermatitte, HIV gibi sekonder immün yetmezliklerde yaygın ve tedaviye dirençli klinik gösterebilir (2,3).

Hiperimmüoglobulin E sendromunda oldukça nadir bir prezentasyon olması nedeniyle yaygın molluskum contagiosumu olan bir olgu sunulmuştur. Ayrıca bu hastalarda klasik tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda cidofovir isimli anti-viral ajanın kullanılması durumunda başarılı yanıt alındığı vurgulanmıştır.

Yazışma Adresi: Neslihan Edeer Karaca
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR
Makalenin Geliş Tarihi:01.03.2008 Kabul Tarihi:20.10.2008

Olgu Sunumu

Sekiz yaşında erkek olgu, 6 aylıktan itibaren tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve 2 yaşından itibaren ağız etrafı, boyun, kulak önü ve perianal bölgelerde tekrarlayan deri lezyonları yakınması ile başvurdu. Miadında 3400 gr ağırlığında doğan olgunun özgeçmişinde akciğer enfeksiyonu nedeni ile 6 kez bölge hastanesinde yatırılarak izlendiği öğrenildi. Soygeçmişinde aralarında kan akrabalığı bulunmayan sağlıklı anne babanın ilk kız çocuklarının 2 yaşından itibaren tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği, tekrarlayan perioral ve servikal herpetik lezyonları olduğu, 13 yaşında iken invaziv suçiçeği enfeksiyonu sonrası kaybedildiği, ailenin ikinci çocuğunun meningomyelose olduğu ve 5 aylıktan geçirilen bir enfeksiyon sonrası kaybedildiği, hastamızın 2 yaşında erkek kardeşinin sağ ve sağlıklı olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede ağırlığı 24 kg (25-50 persantil), boyu 124 cm (25-50 persantil) olan olgunun vital bulguları stabildi. Herpes labialis olan olguda, boyun, bilateral tragus önü, bilateral aksiler ve perianal bölgede, deriden kabarık, deri ile aynı renkte, 0.3-0.5 cm çapında papüler tarzda, molluskum contagiosum ile uyumlu lezyonlar izlendi (Resim 1).



Resim 1. Tanı anında perioral bölgede, çene üzerinde, boyunda, sol tragus üzerinde molluskum contagiosum ile uyumlu deri lezyonları. Tragus üzerinde herpetik süperenfeksiyon mevcut.

BCG skarı gözlenmedi. Akciğer oskültasyonunda tüm bölgelerde yaygın sekresyon ralleri duyulan olgunun karaciğeri midklavikuler hatta 2 cm yumuşak kenarlı palpabildi. Diğer sistem bakıları olağan olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemelerinde beyaz kan hücresi $19.100/mm^3$, hemoglobin 13.5 g/dl, trombosit $425.000/mm^3$, periferik kan yaymasında % 25 polimorf nüveli lökosit, % 40 lenfosit, % 15 monosit, % 20 eosinofil izlendi. Alanin aminotransferaz 103 IU/L, aspartat aminotransferaz 81 IU/L, alkalin fosfataz 272 IU/L, gama-glutamil transpeptidaz 62 IU/L, total protein 7.3 g/dl, albumin 3,5 g/dl, globulin 3.8 g/dl, protrombin

zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal, serum immunoglobulin G (IgG) 1320 mg/dl (yaşa göre normal değer (ND) 1061 ± 203 mg/dl), IgM 37.5 mg/dl (ND 106 ± 42 mg/dl), IgA 184 mg/dl (ND 116 ± 42 mg/dl), IgE 2732 IU/ml (ND <100 IU/ml), spesifik IgE negatif, eritrosit sedimentasyon hızı 26 mm/saat, C-reaktif protein 2.6 mg/dl saptandı. Lenfosit altgruplarına bakıldığında CD3+ total T hücre düzeyinde azalma, CD3-CD56+ doğal öldürücü (natural killer) hücre düzeyinde artış (CD3+ T hücreler % 25, CD19+ B lenfositler % 8, CD4+ T helper lenfositler % 13, CD8+ T supresör/sitotoksik lenfositler %12, CD3+CD25+ (IL-2R+ T hücreler) % 5, CD3-CD56+ % 54) olduğu görüldü. Tüberkülin deri testi negatif bulundu. Açlık mide suyunda asidorezistan bakteri üremedi. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan olgunun çekilen akciğer grafisinde sol retrokardiak ateletazi, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde sağ akciğer üst ve orta lobda ateletazi, sol akciğer alt loblarda ateletazi ve bronşektazi, mediastende sağ alt paratrakeal düzeyde ve subkarinal düzeyde 1.4×1.5 cm boyutta birkaç lenf bezi izlendi. Balgam kültüründe *S. Pneumoniae* ve *Aspergillus fumigatus* üredi. EBV, CMV, HIV, HCV, Brucella, Salmonella ve Treponema pallidum için serolojik incelemeleri negatif, hepatit B virus yüzey antijeni (+), Anti-HBs (-) ve HBV-DNA pozitif saptandı. İleri incelemelerinde HBV DNA genotip D olarak saptanan olgunun karın ultrasonografisi ve portal doppler ultrasonografi normal, karaciğer biopsisi kronik hepatit B (Grade 6, Stage 2), dokuda HBsAg (+), HBeAg (-) olarak saptandı.

Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, tekrarlayan herpetik lezyonlar, öyküde benzer şekilde tekrarlayan solunum yolu ve deri enfeksiyonları ile kaybedilmiş kardeş öyküsü, fizik muayenede herpetik ve verrüköz lezyonlar, kronik akciğer değişiklikleri, hepatomegali, laboratuvar incelemelerinde eosinofili, IgE yüksekliği (normalin 25 katından fazla), CD3 düşüklüğü, karaciğer transaminazlarında yükseklik ve kronik hepatit B saptanan olguda ön tanımlar arasında primer immün yetmezliklerden hiperimmunglobulin E sendromu (HİES) ve WHIM sendromu (siğiller (warts), hipogammaglobulinemi, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve myelokatheksis) düşünüldü. WHIM sendromundan kronik nötropeni olmaması ve hastamızda saptanan IgE yüksekliği, lenfosit değişiklikleri nedeni ile uzaklaşıldı. Tipik kaba yüz görünümü, pnömatosel formasyonu, soğuk deri abseleri gözlenmemesi, molluskum contagiosum ve kronik hepatit B gibi viral enfeksiyonlarla birlikte göstermesi, anne baba arasında kan akrabalığı bildirilmemekle beraber kız kardeşinin benzer klinik tablo ile kaybedilmesi göz önüne alınarak olgu otozomal resesif geçişli HİES (OR-HİES) olarak değerlendirilerek izleme alındı. HİES skorlama sistemi ile değerlendirildiğinde hastamızın skoru 40 olup HİES tanısı kesinleşti (Tablo1)

Tablo 1: HiES skortlama sistemi ve hastamızın değerlendirmesi

Klinik bulgu	Puan										Hastamız
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	
Serum IgE (IU/ml)	<200	200-500	-	-	501-1000	-	-	-	1001-2000	>2000	10
Deri absesi	yok	-	1-2	-	3-4	-	-	-	>4	-	0
Pnömoni (1 yıldaki epizod sayısı)	yok	-	1	-	2	-	3	-	>3	-	8
Akciğer parankim tutulumu	yok	-	-	-	-	-	bronşektazi	-	pnömatosel	-	6
Süt dişlerinin retansiyonu	yok	1	2	-	3	-	-	-	-	-	0
Skolyoz	<10°	-	10-14 °	-	15-20 °	-	-	-	>20 °	-	0
Minor travma ile fraktür	yok	-	-	-	1-2	-	-	-	>2	-	0
Eosinofil sayısı (/mm ³)	<700	-	-	700-800	-	-	>800	-	-	-	6
Karakteristik yüz	yok	-	ılımlı	-	-	var	-	-	-	-	0
Orta hat anomalisi	yok	-	-	-	-	var	-	-	-	-	0
Yenidoğan döneminde ekzema	yok	-	-	-	var	-	-	-	-	-	0
Ekzema	yok	hafif	orta	-	ciddi	-	-	-	-	-	2
Yıllık üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı	1-2	3	4-6	-	>6	-	-	-	-	-	4
Candidiasis	yok	oral	tırnaklarda	-	sistemik	-	-	-	-	-	0
Diğer ciddi enfeksiyonlar	yok	-	-	-	ciddi	-	-	-	-	-	4
Fatal enfeksiyon	yok	-	-	-	var	-	-	-	-	-	0
Hiperekstansibilite	yok	-	-	-	var	-	-	-	-	-	0
Lenfoma	yok	-	-	-	var	-	-	-	-	-	0
Geniş burun	<1 SD	1-2 SD	-	>2 SD	-	-	-	-	-	-	0
Yüksek damak	yok	-	var	-	-	-	-	-	-	-	0
Yaş	>5 yaş	-	-	2-5 yaş	-	1-2 yaş	-	<1 yaş	-	-	0

(1).OR-HİES'nda bildirilen merkezi sinir sistemi tutulumu açısından değerlendirildiğinde, klinik nörolojik bulgusu olmayan olgunun çekilen kranial manyetik rezonans görüntülemesi normal olarak saptandı.

Olguya flukonazol ve kotrimoksazol profilaksisi başlandı. Yaygın molluskum contagiosum lezyonlarına yönelik lokal trikloroasetik asid (TCA) ve imiquimod tedavileri verildi. Lokal tedavi ile deri bulgularında ilerleme gözlenen olguya eş zamanlı kronik hepatit B enfeksiyonu nedeni ile interferon-alfa (IFN- α) tedavisi 10 milyon ünite/m²/doz haftada 3 gün subkutan 1 yıl süre ile verildi. Bu süre içerisinde klinik ve laboratuvar olarak IFN- α 'ya yanıt alınamaması, anoreksijenik yan etkilerinin belirgin şekilde ortaya çıkması nedeni ile IFN- α tedavisi kesildi. Kronik hepatit B'ye yönelik lamivudin tedavisi başlandı. Profilaktik tedavi altında sık sinopulmoner enfeksiyon geçiren olguya periodik intravenöz immunoglobulin replasmanı uygulandı. Tragus önü, burun ucu ve filtrumda lokalize molluskum lezyonlarına lokal tedavi ve IFN- α tedavisi ile hakim olunamaması üzerinde olguya cidofovir tedavisi 5 mg/kg dozunda başlandı. İlk iki hafta haftada bir, idame olarak iki haftada bir olmak üzere üç doz cidofovir tedavisinin ardından deri bulgularında belirgin düzelleme gözlenen olgunun izlemi halen devam etmektedir (Resim 2).



Resim 2. Cidofovir tedavisinin 4. haftasında molluskum lezyonlarında düzelleme izlendi.

Tartışma

Hiperimmünglobulin E sendromu ekzema, tekrarlayan stafilokokal enfeksiyonlar ve pnömoni atakları, pnömatosel oluşumu, mukokütanöz kandidiasis ile karakterize primer immün yetmezliktir. HİES'unun nonimmünolojik özellikleri arasında karakteristik kaba yüz görünümü, skolyoz, dental anomaliler (süt dişlerinin

dökülmesinde gecikme, kalıcı dişlerde maloklüzyon), ksantelezma, göz kapak tümörleri, strabismus, konjunktivit gibi göz bulguları ve eklemlerde hiperekstansibilite, küçük travmalar ile tekrarlayan kemik kırıkları, osteoporoz, kraniosinostoz gibi kemik bulguları yer almaktadır (1,5). HİES'unda klinik ve laboratuvar bulgulara dayanan bir skorlama sistemi geliştirilmiştir, bu skorlama sistemine göre 15 ve üzeri HİES açısından anlamlıdır (1). HİES patogenezi halen net olarak aydınlatılmamıştır. T ve B hücre fonksiyon bozukluğu, defektif interferon-gamma üretimi, bozulmuş nötrofil kemotaksisi, Th1/Th2 sitokin dengesizliği patogenezi suçlanmaktadır (1,4,5). Hücrel immünite bozukluğu, özellikle CD4 hücre sayısında düşüklük olan olgularda insan papilloma virus (HPV) ve MKV enfeksiyonlarına yatkınlık bilinmektedir (6). Dirençli MK lezyonları olan, balgam kültüründe mantar izole edilen hastamızda CD3 ve CD4+ hücre sayısı düşük, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu gösteren ppd testi negatif olarak saptanmış olması nedeni ile özellikle hücrel immün sistemi ilgilendiren patolojinin alta yattığı düşünülmektedir. Literatür tarandığında HİES ve kronik hepatit B birlikteliğine rastlanmamıştır. Sık enfeksiyon nedeni ile pek çok kereler farklı hastanelerde yatarak izlenmiş olan olguda, kronik hepatit B öncelikle koinsidans olarak düşünülmüş olup, uygulanan antiviral tedaviye rağmen HBV-DNA kopya sayısında anlamlı gerileme olmaması öncelikle alta yatan immün sistem bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.

HİES'nda olguların çoğu sporadik olup, otozomal dominant, daha nadir olarak otozomal resesif kalıtım gözlemlendiği bilinmektedir. Grimbacher ve arkadaşları akraba olan 13 HİES'lu hastada otozomal resesif bir kalıtım gözlemlendiğini bildirmişlerdir (7). Otozomal resesif kalıtlı HİES'lu hastalar otozomal dominant kalıtım şekli gösterenlerden aile ağacında otozomal resesifi düşündürülen geçiş şekli, bağ doku tutulumunun olmaması, ağır molluskum contagiosum ve herpes virus enfeksiyonları gibi farklı enfeksiyon tiplerinin görülmesi, pnömoni görülme sıklığının otozomal dominant form ile benzer sıklıkta olmasına rağmen pnömatosel formasyonun nadir gözlenmesi ve sıklıkla merkezi sinir sistemi komplikasyonlarının eşlik etmesi ile ayırt edilebilmektedir (4,7). Hastamızda da benzer şekilde kaybedilmiş kız kardeş öyküsü, bağ doku tutulumunun olmaması, herpetik ve molluskum lezyonlarının gözlenmesi ile otozomal resesif geçişli HİES (OR-HİES) düşünülmüştür. Merkezi Sinir Sistemi tutulumu saptanmamıştır. Martins ve arkadaşları sporadik HİES ve ciddi MK enfeksiyonu olan bir olgu yayınlamışlardır (8). Renner ve arkadaşları tarafından otozomal resesif geçişli HİES'nda tedaviye dirençli yaygın MK enfeksiyonu gelişebileceği bildirilmiştir (9). Minegishi ve arkadaşları HİES olan bir olguda Tyk2 (tirozin kinaz 2) homozigot mutasyonu göstermişlerdir. Tyk2 bozulmuş

Th1/Th2 sitokin dengesinde Th2 lehine artış sağlar (10). Hastamızın Tyk2 mutasyonu açısından genetik incelemelerinde mutasyon negatif saptanmıştır.

HİES'un kesin bir tedavisi yoktur. Deri lezyonlarının antibiyotik veya antifungal ajanlarla tedavisi, abselerin cerrahi drenajla tedavisi gerekir. Kotrimoksazol ve sistemik antifungal profilaksi enfeksiyon sıklığını azaltmaktadır. IVIG tedavisi anti-idiotip etki ile IgE nötralizasyonuna yol açarak IgE seviyesini düşürür (1, 11). HİES'unda kapsüllü mikroorganizmalara antikör yapımı bozuk olduğundan pasif antikör infüzyonu için de IVIG gereklidir. Ağır seyirli olgularda kök hücre nakli denenebilir (12). MKV tedavisi ise lokal küretaj, lokal tretinoin, sıvı nitrojen, kantharidin (0,9 %), trikloroasetik asid (TCA) ve kriyoterapi ile immünkompromize hastalarda lokal tedaviyi içermektedir (3, 13). Lezyonsuz 4 ay kür olarak kabul edilir. Kılıç ve arkadaşları HİES ve MK birlikteliği olan hastalarında IFN- α tedavisi ile MK

lezyonlarında düzelme olduğunu yayınlamışlardır (14). Hastamızın MK lezyonlarına yönelik uygulanan TCA ve imiquimod tedavisi altında lezyonlarında ilerleme gözlenmesi üzerine IFN- α 10 milyon Ü/m²/doz tedavi başlanmıştır. Peridodik IVIG replasmanı ve IFN- α tedavisi ile kür sağlanamayan olguya sistemik antiviral tedavi olarak cidofovir başlanmıştır. Cidofovir tedavisinin 4. haftasında MK lezyonlarında belirgin düzelme görülmüştür. Tekrarlayan pnömoni, tedaviye dirençli kronik hepatit B, tekrarlayan herpes virus enfeksiyonları ve molluskum contagiosumu olan olgumuz kök hücre nakli açısından değerlendirildiğinde tam uyumlu donör saptanamamıştır.

Sonuç olarak, tedaviye dirençli molluskum contagiosum ve herpetik lezyonları olan olgularda OR-HİES akla getirilmelidir. Hastaların takibinde IgE düzeyi ile beraber CD3+ ve CD4+ hücre sayısının monitorizasyonu önemlidir.

Kaynaklar

1. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65:735-44.
2. Dohil MA, Lin P, Lee J, et al. The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol* 2006 ;54:47-54.
3. Silverberg N. Pediatric molluscum contagiosum: optimal treatment strategies. *Paediatr Drugs*. 2003;5:505-12.
4. Grimbacher B, Puck JM, Holland SM. Hyper-IgE Recurrent Infection Syndromes. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck J (editors). *Primary Immunodeficiency Diseases*. 2nd Edition, Oxford University Press, New York, 2007, pp 496-504.
5. DeWitt CA, Bishop AB, Buescher LS, Stone SP. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2006 ;54:855-65.
6. Nelson MR, Chard S, Barton SE. Intralesional interferon for the treatment of recalcitrant molluscum contagiosum in HIV antibody positive individuals: a preliminary report. *Int J STD AIDS* 1995;6:351-52.
7. Kılıç SS. Diğer İmmün Yetersizlikler Hiperimmüoglobulin E Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005, 1:78-82.
8. Martins MN, Tulu MS, Mahajan SA. Molluscum contagiosum and Job's syndrome. *J Postgrad Med* 2001;47:268-69.
9. Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive Hyperimmunoglobulin E syndrome: A distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93-99.
10. Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity 2006 ;25:745-55.
11. Wakim M, Alazard M, Yajima A, et al. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:153-58.
12. Nester TA, Wagnon AH, Reilly WF, et al. Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with Job's syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *Am J Med* 1998; 105: 162-64.
13. Darmstadt GL, Lane A. Cutaneous viral infections. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company (Bangalore: Prism Books Pvt Ltd); 1996. pp 1901-03.
14. Kilic SS, Kilicbay F. Interferon-alpha treatment of molluscum contagiosum in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatrics* 2006 ;117:1253-55