

## ATAKSİ-TELENJEKTAZİNİN NADİR BİR PREZANTASYONU: MONOKLONAL IgM ARTIŞI İLE SEYREDEN İMMÜN YETERSİZLİK (OLGU SUNUMU)

*Ferah GENEL<sup>1</sup>, Güzide AKSU<sup>1</sup>, Can ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Necil KÜTÜKÇÜLER<sup>1</sup>*

### ÖZET

Otozomal resesif bir hastalık olan ataksi-telenjektazi ilerleyici serebellar ataksi, immün yetersizlik, telenjektazi, kromozomal instabilite, kanser gelişimine eğilim ve radyasyona duyarlılık ile karakterizedir. Hastalıktan sorumlu gen 11q22-23 de lokalizedir. Humoral ve hücresele immünitede değişik derecelerde bozukluklar bildirilmiştir. Burada ataksik yürüyüş, bulber konjunktivada ve kulak sayvanında telenjektaziler, alfa-fetoproteinde yükseklik ve immün yetersizlik varlığı ile ataksi-telenjektazi tanısı konulan dokuz yaşında erkek hasta sunuldu. İmmünolojik değerlendirmede serum IgG ve IgA'da belirgin düşüklük olan olguda IgM yüksek olarak saptandı. İmmün fiksasyon elektroforezinde monoklonal IgM ve kappa artışı saptandı. Lenfosit fenotipleme ve CD40 ligandın T hücrelerdeki ekspresyonu normal oranda tespit edildi. Olguda izlenen monoklonal IgM artışı ataksi-telenjektazili olgularda rekombinasyon defekti nedeniyle izlenebilen IgM'den IgA ve IgG'ye izotip dönüşümündeki yetersizliğe bağlandı.

**Anahtar kelimeler:** ataksi-telenjektazi, immün yetersizlik, hiper IgM

### A Rare Presentation Of Ataxia Telangiectasia: Immunodeficiency With Monoclonal IgM Gammopathy

### SUMMARY

Ataxia telangiectasia is an autosomal recessive disorder characterized by progressive cerebellar ataxia, immunodeficiency, telangiectasia, chromosomal instability, cancer susceptibility and radiation sensitivity. The ataxia telangiectasia gene is located on chromosome 11q22-23. Various degrees of abnormalities in T and B cell immunity have been described. We report a 9-year-old boy diagnosed as ataxia telangiectasia including clinical features of progressive ataxia, telangiectasia, immunodeficiency and elevated serum levels of alpha fetoprotein. Immunologic evaluation revealed high levels of serum IgM and very low IgG and IgA levels. Immune fixation electrophoresis showed monoclonal IgM and kappa increase. His lymphocyte phenotyping studies and CD40 ligand on T lymphocytes were normal. His monoclonal gammopathy of the IgM type was attributed to failure of the switch process from IgM production to IgA and IgG, due to a recombination defect.

**Key words:** Ataxia telangiectasia, immunodeficiency, hyper IgM.

Otozomal resesif bir hastalık olan ataksi-telenjektazi yaklaşık 40000-100000 doğumda bir görülmektedir. Klinik bulgular arasında ilerleyici serebellar ataksi, okülo-motor apraksi, telenjektazi, kas güçsüzlüğü, endokrin disfonksiyon ve immün yetersizlik yer alır. Humoral ve hücresele immünitede değişik derecelerde bozukluklar saptanır.<sup>1 2</sup>

Sorumlu gen olan ATM (Ataxia-telangiectasia mutated) geni, 11q22-23 de lokalizedir. ATM general ürünü, özellikle nukleusta yer alan bir fosfoproteindir ve karboksi terminal bölgesi fosfatidilinositol 3 kinaz'ın katalitik subüniti ile benzerdir. Bu proteinler DNA hasarına yanıtta ve hücre siklusu kontrolünde görev alırlar. Bu nedenle bu olgularda kromozomal instabilite, radyasyona duyarlılık ve kanser gelişimine eğilim vardır.<sup>3 4</sup>

### OLGU SUNUMU

Dokuz yaşında erkek hasta dengesiz yürüme ve sık enfeksiyon geçirme yakınmaları ile getirildi. Altı aylıktan itibaren sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren olguda 3 yaşında dengesiz yürümenin başladığı ve yürümenin giderek bozulduğu fark edilmiş. Dört yaşında iken başvurdıkları hastanede ataksi ve kulak sayvanında telenjektazi varlığı ile

ataksi-telenjektazi tanısı alan olgu 5 yaşında iken de bronkopnömoni ve ampiyem nedeniyle hospitalize edilmiş. Sık geçirilen enfeksiyonları için bir süre aylık benzatin penisilin tedavisi uygulanmış.

Normal spontan yolla 5 gebelik ve 2 abortusu olan anneden 3200gr olarak doğan olguda desteksiz oturma 9 aylık, yürüme 18 aylık tanımlanıyor. Anne baba arasında akrabalık ve ailede benzer yakınma öyküsü olan birey tanımlanmadı. Yeni doğan döneminde bilinmeyen nedenle ölen kardeş öyküsü alındı.

Fizik muayenede ağırlık 19.2 kg (<3 p), boy 113 cm (<3 p), TA 100/70 mmHg olarak saptandı. Akciğerlerde bilateral sekresyon ralleri alındı. Organomegali saptanmadı. Bulber konjunktivada ve kulak sayvanında telenjektaziler izlendi. Nörolojik bakıda belirgin denge kusuru ve ataksik yürüyüş ile horizontal planda göz hareketlerini güçleştiren okülo-motor apraksi tespit edildi. Kas gücü ve tonusu altta ve üstte azalmış olarak saptandı.

Laboratuvar tetkiklerinde Hb 12.8 g/dl, Htc % 39.4, BKH 8440/mm<sup>3</sup>, trombosit 241000/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada % 50 PNL, % 44 lenfo, % 4 mono, % 2 eosinofil, eritrosit sedimentasyon hızı 14 mm/saat ve C-reaktif protein <0.35 mg/dl olarak bulundu. Rutin idrar, iyon, kan şekeri, karaciğer ve böbrek

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı, Bornova, İZMİR

fonksiyon testleri normal olarak belirlendi. Total protein 5.2 g/dl, albumin 4.2 g/dl, globulin 1g/dl, protein elektroforezinde albumin %68.5, globulin %3, globulin %12.1, globulin %10.1, globulin %6.2 idi.

İmmünolojik değerlendirmede IgG 146 mg/dl (Normal: 1088±238 mg/dl), IgM 399 mg/dl (Normal: 104±49 mg/dl), IgA <5.8 mg/dl (Normal: 124±45 mg/dl), IgG<sub>1</sub> 0.19 g/l (Normal: 9.15±3.29 g/l), IgG<sub>2</sub> 0.04 g/l (Normal: 2.42±1.21 g/l), IgG<sub>3</sub> 0.02 g/l (Normal: 0.59±0.34 g/l), IgG<sub>4</sub> 0.17 g/l (Normal: 0.52±0.45 g/l) olarak saptandı. İmmün fiksasyon elektroforezinde monoklonal IgM ve kappa artışı saptandı. Lenfosit panelinde CD3+ T hücre % 72, CD19+ B hücre % 12, CD4+ T hücre % 42, CD8+ T hücre % 43, doğal öldürücü hücre % 22, HLA-DR+ aktive T hücre % 24, TCR % 77, + TCR % 6 idi. Aktivasyon sonrası CD40 ligand (CD154) kontrol ile benzer şekilde % 22 olarak saptandı. PPD yanıtı negatif bulundu. Alfa-fetoprotein 239 ng/ml (Normal <20 ng/ml) idi.

Radyolojik değerlendirmede; karın ultrasonografisi normal, kraniyal MRI'da serebellar hipoplazi ile bilateral maksiller ve etmoid sinüzit tespit edildi.

Ataksik yürüyüş, bulber konjunktivada ve kulak sayvanında telenjiektaziler, alfa-fetoproteinde yükseklik ve immün yetersizlik varlığı ile olguda ataksi-telenjiektazi düşünüldü. Rehabilitasyon programına alındı. IgG ve IgA'da belirgin düşüklük olan olguda IgM'in yüksek olması nedeniyle hiper IgM tip I ayırıcı tanısı için aktive T hücrelerdeki CD40 ligand ekspresyonu değerlendirildi ve normal bulunarak bu tanıdan uzaklaşıldı. Olguda IgM artışı ataksi-telenjiektazi'li olgularda izlenebilen monoklonal gammapatiye bağlandı. Bakılan immün fiksasyon elektroforezinde monoklonal IgM ve kappa artışı saptanarak bu görüş desteklendi. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü olan olguya 400 mg/kg'dan aylık intravenöz immünglobulin tedavisi ve antibiyotik profilaksisi başlandı. Oniki aylık izlemde olguda üç kez akciğer enfeksiyonu gelişti. Bu nedenle aylık intravenöz immünglobulin dozu 500 mg/kg'a çıktı. Çekilen yüksek rezolüsyonlu göğüs tomografisinde bronşektazi saptanmadı. Balgam kültürlerinde saptanan Haemophilus influenzae ve Pseudomonas aeruginosa'ya yönelik antibiyoterapi, postural drenaj, mukolitik ve bronkodilatatör uygulandı. Tedavi sonrası trimetoprim-sülfametaksazol ile profilaksiye alındı.

## TARTIŞMA

Ataksi-telenjiektazi nörolojik, vasküler, endokrin ve immün sistem tutulumları ile seyreden multisistemik bir hastalıktır. Ataksi ilk ortaya çıkan bulgu olup, genellikle ilk yaş sonunda gözlenmektedir. Bazen 4-6 yaşa dek

geçikebilmektedir. Altta yatan patoloji progresif serebellar kortikal dejenerasyondur. İkinci major klinik bulgu telenjiektazi olup ataksiden sonra 2-8 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Üçüncü major bulgu enfeksiyonlara artmış eğilim ve immün yetersizliktir. Homozigot ataksi-telenjiektazi'li olgularda ayrıca başta lösemi ve lenfoma olmak üzere %10 oranında malignite görülebilmektedir. Heterozigot kadınlarda da özellikle meme kanseri insidansının arttığı bildirilmiştir. Olgularda iyonize edici ışınlar karşı artmış duyarlılık, DNA onarımında bozukluk ve kromozomal instabilite bildirilmiştir. Büyüme geriliği olguların %70'inde izlenmektedir. Hipogonadizm ve diabetes mellitus daha nadiren izlenen bulgulardır. Serum alfa fetoprotein düzeyleri artmış olup, bu bulgu Nijmegen breakage sendromundan ayırıcı tanıda önemlidir.<sup>2,5</sup> Üç yaşında iken ataksik yürüyüş ortaya çıkan, 4 yaşında telenjiektaziler tespit edilen ve yineleyen enfeksiyon öyküsü bulunan olgunun fizik bakısında denge kusuru ve ataksik yürüyüş ile horizontal planda göz hareketlerini güçleştiren okülo-motor apraksi ile bulber konjunktivada ve kulak sayvanında telenjiektaziler tespit edildi. Serumda alfa fetoprotein düzeyi yüksek saptanan olguda bu veriler ile ataksi-telenjiektazi düşünüldü.

Ataksi-telenjiektazi, humoral ve hücrel immünitede değişik derecelerde bozukluklar ile seyredir. Yaş ilerledikçe immünolojik bozukluklarda artış izlenir. En sık izlenen humoral immün yetersizlik serum ve salgısal IgA eksikliği olup %80 oranında görülür. IgE eksikliği de benzer sıklıkta izlenirken daha düşük oranda IgG eksikliği ve özellikle IgG<sub>2</sub> eksikliği eşlik eder. Ataksi-telenjiektazi'de izlenen immünglobulin değişiklikleri azalmış B hücre sayısı ile ilişkili olmayıp B hücre diferansiyasyonundaki defekte bağlıdır. B hücrelerin IgA ve IgE sentez eden plazma hücrelerine maturasyonunda intrensek bir defekt veya T helper aktivitesinde azalma sorumlu tutulmaktadır.<sup>1,2</sup>

Hücrel immünitede de bozukluklar değişken olup timusta gelişimsel defekt izlenebilmektedir. Olguların üçte birinde hafif lenfositopeni vardır. Lenfositlerin fitohemaglutinine yanıtı olguların %80'ninde, pokeweed mitojene ise %70'inde azalmıştır. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri testlerine yanıt alınmayabilir. CD4+/CD8+ T hücre oranı CD4+ T hücrelerin azalması nedeniyle düşülebilmektedir. / TCR taşıyan T hücrelerin oranı / TCR taşıyan T hücrelere oranla artış göstermektedir.<sup>4,6</sup> Çalışmalarda rekombinasyon defektinin hem B hem de T hücre diferansiyasyon defektinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Başlıca 7p14, 7q35, 14q11.2 ve 14q32 de olmak üzere dört lokalizasyonda kromozom kırıkları tanımlanmıştır. T hücre reseptör , , genleri ve immünglobulin ağır zincir genleri bu bölgelerde lokalizedir. Bu nedenle DNA rekombinasyonunda defekt, immün yetmezliği, radyasyona hipersensitiviteyi ve lenfoid maligniteleri

açıklamaktadır.<sup>2,5</sup> Ataksi telenjektazi tanısı alan olgumuzun hücre sel immünitesinin değerlendirilmesinde total T hücre ile T hücre subgruplarının oranı normal saptandı. / TCR taşıyan T hücreler ile / TCR taşıyan T hücrelerin oranı normal sınırlarda bulundu. İmmünglobulinlerin analizinde ise IgG ve IgA çok düşük iken IgM yüksek olarak tespit edildi. İmmün fiksasyon elektroforezinde monoklonal IgM ve kappa artışı saptandı. Brooimans RA ve arkadaşları tarafından IgG ve IgA da düşüklük ve IgM de benzer şekilde yükseklik gösteren ataksi telenjektazili bir olguda CD40 ligand geninde mutasyon saptanarak Hiper IgM tip I tanısı konulduğu bildirilmiştir.<sup>7</sup> Bu yönden değerlendirilen olgumuzda bakılan CD40 ligandın T hücrelerde normal oranda eksprese edildiği görüldü. Ataksi telenjektazili olgularda immünglobulin izotip dönüşümünde yetersizlik sonucunda IgM yüksekliğinin oluşabileceği tanımlanmıştır. Monoklonal IgM artışı değişik yayınlarda %1-20 arasında rapor edilmiştir.<sup>8,9,10</sup> Carbonari ve arkadaşları A-T hücrelerdeki rekombinasyon defektinin hem TCR rearanjmanını hem de immünglobulin izotip dönüşümünü etkilediğini bildirmişlerdir.<sup>6</sup> Bizim olgumuzdaki monoklonal IgM artışı da ataksi-telenjektazi'li olgularda nadiren izlenebilen IgM'den IgA ve IgG'ye izotip dönüşümündeki yetersizliğe bağlandı.

## KAYNAKLAR

1. McKinnon PJ. Ataxia-telangiectasia: new neurons and TM. Trends Mol Med 2001; 7: 233-4.
2. Lavin MF, Shiloh Y. Ataxia-telangiectasia. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). Primary Immunodeficiency Diseases. New York: Oxford University Press, 1999: 306-23.
3. Hartley KO, Gell D, Smith GC, Zhang H, Divecha N, Connelly MA, Admon A, Lees-Miller SP, Anderson CW, Jackson SP. DNA-dependent protein kinase catalytic subunit: a relative of phosphatidylinositol 3 kinase and the ataxia telangiectasia gene product. Cell 1995; 82: 849-56.
4. Khanna KK, Lavin MF, Jackson SP, Mulhern TD. ATM a central controller of cellular responses to DNA damage. Cell Death Differ 2001; 8: 1052-65.
5. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia Blood 1996; 87: 423-38.
6. Carbonari M, Cherchi M, Paganelli R, Giannini G, Galli E, Gaetano C, Papetti C, Fiorilli M. Relative increase of T cells expressing the gamma/delta rather than the alpha/beta receptor in ataxia-telangiectasia. N Engl J Med 1990; 322: 73-6.
7. Brooimans RA, Tamminga RYJ, Rijkers GT, Zegers BJM, Wulffraat NM. Hyper IgM syndrome phenotype observed in patient with ataxia-telangiectasia. IXth meeting of the European Society for Immunodeficiencies, Abstracts, 2000: 167.
8. Cawley LP, Schenhen JR. Monoklonal hypergammaglobulinemia of the gamma M type in a nine year old girl with ataxia-telangiectasia. Am J Clin Pathol 1970; 54: 790-801.
9. Tangsinmankong N, Wayne AS, Howenstine MS, Washington KR, Langston C, Gatti RA, Good RA, Nelson RP Jr. Lymphocytic interstitial pneumonitis, elevated IgM concentration and hepatosplenomegaly in ataxia-telangiectasia. J Pediatr 2001; 138: 939-41.
10. Sadighi Akha AA, Humphrey RL, Winkelstein JA, Loeb DM, Lederman HM. Oligo-/monoclonal gammopathy and hypergammaglobulinemia in ataxia-telangiectasia. A study of 90 patients. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 370-81.

## YAZIŞMA ADRESİ

*Dr Ferah GENEL*

*Cemal Gürsel Caddesi No:182 Daire:2  
35600 Karşıyaka - İZMİR*

*Tel : 0 232 388 18 58*

*Fax : +90 232 342 69 90*

*E-Posta : ferahgen@yahoo.com*

*Geliş Tarihi : 15.04.2002*

*Kabul Tarihi : 04.02.2003*