



Farklı prezentasyonları olan IL-12R β 1 defektli dört olgu

Different presentations of the IL-12R β 1 defect four cases

Mehmet Yaşar ÖZKARS¹, Özlem KESKİN¹, Ercan KÜÇÜKOSMANOĞLU¹, Ayşe METİN², Onur BALCI³

- Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye**
Division of Pediatric Immunology and Allergy, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey
- Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Kliniği, Ankara, Türkiye**
Clinic of Pediatric Immunology and Allergy, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
- Gaziantep Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Gaziantep, Türkiye**
Clinic of Children Health and Diseases, Gaziantep Children Diseases Hospital, Gaziantep, Turkey

ÖZ

Nadir görülen bir sendrom olan mikobakteriyel hastalıklara mendeliyen duyarlılık zayıf virülen mikobakterilere ve nontüberküloz çevresel mikobakterilere yatkınlıkla kendini gösterir. Ayrıca bu sendromda nontifooid salmonellalar ile ciddi enfeksiyonlar görülür. Bu hastaların en sık kliniğe başvuru şikayetleri yaygın lenfadenopatilerdir. Mikobakteri ve salmonella etkenlerine karşı doğuştan gelen bağımsızlık eksikliği olan dört olgumuzun ortak özellikleri lenfadenopatilerinin oluşudur. İki olgumuz 4 aylık ve ikiz kardeşti. Her ikisi de yaygın lenfadenopati ve inatçı oral moniliazis yakınması ile kliniğimize başvurdu. On yaşında erkek olan üçüncü olgumuz salmonella enfeksiyonu, yaygın lenfadenopati ve kanlı ishal şikayeti ile kliniğimize başvurdu. On bir yaşında erkek olan dördüncü olgumuz ise salmonella enfeksiyonu, inatçı oral moniliazis ve lenfadenite bağlı apendektomi öyküsü ile kliniğimize başvurdu. Kronik lenfadenopatisi olan hastaların ayırcı tanısında interlökin (IL)-12R β 1 defekti akılda tutulmalıdır.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:134-137*)

Anahtar kelimeler: IL-12R β 1 eksikliği, lenfadenit, salmonella, moniliazis

Geliş Tarihi: 10/12/2015 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 07/01/2016

ABSTRACT

Mendelian susceptibility to mycobacterial disease is a rare syndrome that predisposes to poor virulent mycobacteria and environmental nontuberculous mycobacteria. Also, severe infection with salmonella nontifooid are seen in this syndrome. The most common complaints of these patients are widespread lymphadenopathy. Our four cases are common features of lymphadenopathy. Four month old cases are twin brothers. Both were admitted with generalized lymphadenopathy and persistent symptoms of oral moniliazis. Ten years old man who is the third case of salmonella infection, was admitted with complaints of bloody diarrhea and generalized lymphadenopathy. Our fourth eleven years old male patient with salmonella infection, was admitted with persistent oral moniliazis and lymphadenitis due to a history of appendectomy. IL-12R β 1 defect should be kept in mind in the differential diagnosis of patients with chronic lymphadenopathy.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:134-137*)

Key words: IL-12R β 1 deficiency, lenfadenitis, salmonellosis, moniliazis

Received: 10/12/2015 • **Accepted:** 07/01/2016

GİRİŞ

Mikobakteriyel hastalıklara mendeliyen duyarlılık (MHMD) nadir görülen bir sendromdur. Bu sendrom zayıf virülen mikobakterilere ve nontüberküloz çevresel mikobakterilere yatkınlıkla kendini gösterir^[1,2]. Ayrıca bu sendromda nontifoid salmonellalar ile ciddi infeksiyonlar görülür^[1]. Hastalar yaygın lenfadenopati şikayetiyle kliniklere başvurabilirler. İnterlokin (IL)-12 aktive olmuş antijen sunan hücreler tarafından üretilir. Üretilen IL-12 TH1 cevabın gelişmesini destekler ve aynı zamanda T hücreleri ve Natural Killer hücrelerden interferon gama (IFN- γ) üretiminin güçlü bir destekleyicisidir. IL-12 mikobakteriler ve salmonellalar gibi intraselüler bakterilere karşı oluşan immünitede çok önemlidir. Bu nedenle insanların mikobakterilere karşı olan bağışıklığında IL-12/IFN- γ aksı anahtar role sahiptir^[1]. Hastalığın tanısı; periferik kan lenfosit yüzeyinde fitohemaglutinin (PHA) ile in vitro stimülasyon sonrası akım sitometri ile IL-12R β 1 ekspresyonunun %1'in altında oluşu ile konulabilir^[3] (Şekil 1). Ancak yine de mutasyon sekans analizlerinin yapılması hem kesin tanı hem de aileye genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir. Tedavide antimikrobiyal tedaviye ek olarak IFN- γ haftada 3 kez 50 μ g/m² dozda subkütan uygulanmalıdır^[2]. Biz bu olgu raporumuzda farklı klinik prezentasyonlarla gelen ve ikisi ikiz olan (in vitro fertilizasyon ve farklı yumurta ikizi) hastalarda IL-12R β 1 eksikliğini tartışmak istedik.

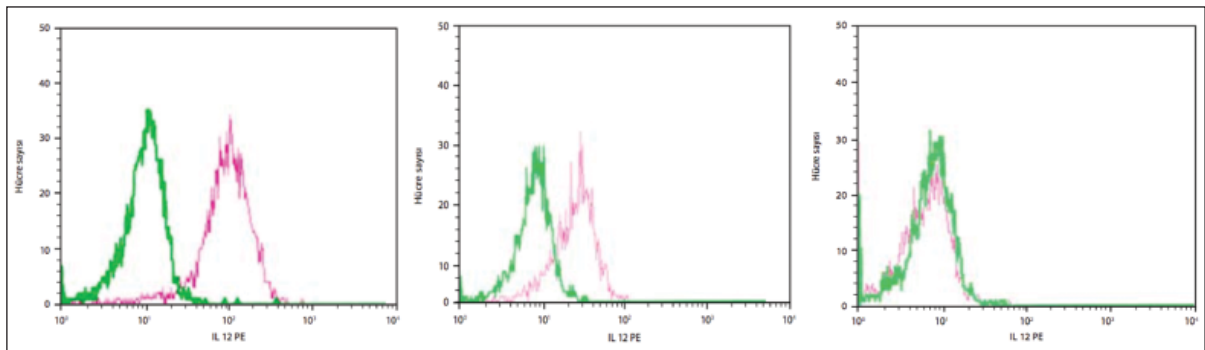
OLGU 1-2 (İkiz Olgu)

Dört aylık erkek çocuklar; her iki çocukta üçüncü aylarında yapılan bacille calmette guerin (BCG) aşısı sonrası sol koltuk altlarında ve çene altında akıntılı lenfadenopati şikayetiyle kliniğimize getirildi. Öykülerinde her iki kardeşinde ağız içlerinde tedaviye dirençli mantar infeksiyonlarının olduğu, anne ile babalarının hala-dayı çocukları oldukları ve soy geçmişlerinde genetik bir hastalık veya tüberküloz öyküsü olmadığı öğrenildi. Fizik muayenelerinde ağırlık ve boyları 25-50 persentil

arasında, ağızlarında mantar infeksiyonu, sol aksiller lenf nodunda (1.5-2 cm) ve çene altı lenf nodunda (2-2.5 cm) büyümelerinin ve dinlemekle solunum seslerinde kaba krepitan rallerinin olduğu bulundu. Birinci olgunun; laboratuvar incelemelerinde, Hb 12 g/dL, trombosit 350.000/mm³, total lenfosit sayısı 2700/mm³, total nötrofil sayısı 2200/mm³, IgA 79 mg/dL, IgM 121 mg/dL, IgG 1630 mg/dL, IgE1050IU/mL, ikinci olgunun laboratuvar incelemelerinde ise, Hb 11.6 g/dL, trombosit 290.000/mm³, total lenfosit sayısı 2700/mm³, total nötrofil sayısı 2200/mm³, IgA 57 mg/dL, IgM 89 mg/dL, IgG 1580 mg/dL, IgE557IU/mL bulundu. Her iki olgunun radyolojik incelemelerinde toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografilerinde (BT) ve batin ultrasonografisinde (USG) yaygın konglomere lenfadenopatiler mevcuttu. Aksiller lenf nodu biyopsi histolojisinde histiositten zengin aktif kronik inflamasyon ve fibrozis vardı. Erlich Ziehl Nielsen (EZN) boyası ile aside rezistan bakteri negatif, *Mycobacterium tuberculosis* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve kültür negatif ve salmonella negatifti. Periferik kan lenfosit alt grupları normal sınırlarda ve fagosit fonksiyonları normaldi. Hastalarımız 6 aylık olduklarında yapılan akım sitometri ile IL-12R β 1 ekspresyonunun %1'in altında olmasıyla IL-12R β 1 eksikliği tanısı kondu. Tedavi olarak streptomisin, etambutol, rifampisin, izoni- asid, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve IFN- γ başlandı. Bir yılın sonunda antitüberküloz tedavileri kesilen hastalarımıza TMP-SMZ ve IFN- γ tedavisi devam ediliyor. Olgularımız üç yaşında ve şikayetleri bulunmuyor.

OLGU 3

On yaşında erkek çocuk; kanlı ishal, halsizlik, kilo kaybı ve karın ağrısı şikayetiyle kliniğimize getirildi. Öyküsünde 4 yaşında boyunda oluşan lenfadenopati nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonu ve lenf nodu biyopsisinin normal olduğu ve hastanın şikayetlerinin tedavisiz düzelmiş olduğu öğrenildi. İki defa salmonella infeksiyonu olduğu ve tedaviyle düzeldiği bilgisi alındı.



Şekil 1. Sırasıyla sağlıklı, taşıyıcı ve hasta bireyde IL-12R β 1 ekspresyonunun flow sitometrik görüntüsü.

Ayrıca anne ile babanın üçüncü derece akraba olduğu ve soy geçmişinde genetik bir hastalık veya tüberküloz öyküsünün olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ağırlık ve boyunun 3 persentilin altında olması, boynunda lenfadenopatileri, kaşektik görünümü ve derialtı yağ dokusunda azalma olması dışında patolojik bulgu tespit edilemedi. Laboratuvar incelemelerinde, Hb 11.6 g/dL, trombosit 290.000/mm³, total lenfosit sayısı 2700/mm³, total nötrofil sayısı 2200/mm³, IgA 279 mg/dL, IgM 251 mg/dL, IgG 4420 mg/dL, IgE 977 IU/mL bulundu. Hastamızın radyolojik incelemelerinde abdomen BT ve USG'de multipl konglomere lenfadenopatiler vardı. Servikal bölgeden yapılan lenf nodu biyopsisi sonucu nonnekrotizan granülatöz inflamasyon olarak raporlandı. Gastrointestinal tüberküloz tanısıyla tedavi başlanan hastamızın karın ağrıları 15 gün içinde azaldı. Ancak halsizliğinin ve kilo kaybının devam etmesi nedeniyle yapılan kolon biyopsisinde *Mycobacterium avium intracellulare* görüldü. Periferik kan lenfosit alt grupları normal sınırlarda ve fagosit fonksiyonları normaldi. Yapılan akım sitometri ile IL-12R β 1 ekspresyonunun %1'in altında olması ile IL-12R β 1 eksikliği tanısı kondu. Tedavi olarak pirazinamid, etambutol, rifampisin, izoniiasid, TMP-SMZ ve IFN- γ başlandı. Olgumuz 11 yaşında immünyetmezlik ve protein enerji malnütrisyonu tanısıyla kaybedildi.

OLGU 4

On bir yaşında erkek çocuk; akut apandisit tablosuyla kliniğimize başvurdu ve apendektomi yapıldı. Öyküsünde 2 aylıkken yapılan BCG aşısı sonrası sol aksiller bölgede oluşan apse tedavisiz düzelmisti. Beş yaşından beri ağzında tedaviyle düzelmeyen mantar infeksiyonu tarif eden hastamızın anneye babasının hala-dayı çocukları olduğu ve soy geçmişinde genetik bir hastalık veya tüberküloz öyküsü olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ağırlık ve boyunun 25 persentilde olması ve oral moniliazis dışında patolojik bulgu tespit edilemedi. Laboratuvar incelemelerinde, Hb 11.7 g/dL, trombosit 440.000/mm³, total lenfosit sayısı 3300/mm³, total nötrofil sayısı 5200/mm³, IgA 240 mg/dL, IgM 174 mg/dL, IgG 1340 mg/dL, IgE 354 IU/mL olarak bulundu. Salmonella O antijeni 1/400 oranında pozitif. Hastamızın radyolojik incelemelerinde abdomen BT ve USG'de multipl konglomere lenfadenopatiler vardı. Apendektomi patoloji raporunda apandiks ve lenf nodunda EZN boyası ile basiller görüldü ve granülatöz apandisit tanısı konuldu. Periferik kan lenfosit alt grupları normal sınırlarda ve fagosit fonksiyonları normaldi. Yapılan akım sitometri ile IL-12R β 1 ekspresyonunun %1'in altında olması ile IL-12R β 1 eksikliği tanısı kondu. Tedavi olarak seftriakson, pirazinamid, etambutol, rifampisin, izoniiasid, TMP-SMZ, flukonazol

ve IFN- γ başlandı. İki aylık tedavi sonrasında hastamızın oral moniliazisi düzeldi. Ancak tedavinin altıncı ayında hastamız tedavilerini bir ay süre ile bıraktı ve kontrole gelmedi. Bunu takiben çene altında boyuna kadar uzanan apse oluşumuyla başvuran hastamızın apsisi drene edilerek alınan materyalde ARB pozitif olarak geldi. Yeniden tedaviye başlanan hastamızın apsisi iz bırakarak iyileşti. Olgumuz 13 yaşında ve şikayeti bulunmuyor.

TARTIŞMA

Hastalarımızın kliniğe başvuru semptomları farklı olmakla birlikte hepsinin ortak özellikleri tüberküloz lenfadenitti. MHMD hastaları genellikle BCG infeksiyonu ile kliniklere başvurmaktadır^[4]. Aytekin ve arkadaşlarının 7 aylık hastasına yaygın lenfadenopatiler nedeniyle önce akım sitometri sonrada mutasyon sekans analizi yapılmış. Erken tanı alan hastaları sadece antitüberküloz tedaviyle rahatlamış^[1]. Bir ve ikinci olgumuzda klinik seyir daha iyi iken özellikle üç numaralı olgumuzda hastalık çok ağır seyirli olmuştur. Dört numaralı olgumuz ise tedaviye ara verince klinik bulgular kötüleşmiştir. MHMD hastalarında erken tanı ve düzenli tedavi ile klinik seyir genellikle iyidir^[5]. Daha önce literatürde bildirilmiş ikiz bir olgu olmamakla birlikte, eşinde hastalık bulunmamakta olduğundan, bir ve ikinci olgumuz bildirilmiş ilk ikiz olgulardır^[6]. Bu olgu sunumunun en ilginç yanı literatürde apandisit kliniğiyle gelen ilk olgunun bizim dört numaralı olgumuz oluşudur. Beklenebileceği şekilde üç olgumuzda inatçı mantar infeksiyonu vardı. Yayınlanmış olgular incelendiğinde MHMD hastalarında mantar infeksiyonuna yatkınlık oldukça sık görülen bir şikayet olarak görülmektedir.^[7-9] İlginç bir şekilde üç olgumuzda IgE yüksekliği varken bir olgumuzda IgE normaldi. Yine yayınlanmış olgularda IgE yüksekliği pek sık görülmemekte idi^[10]. Dikkat çekici bir şekilde iki olgumuzda salmonella infeksiyonu mevcutken erken tanı alan ikizlerimizde salmonella infeksiyonu bulunmuyordu. Bu durum erken tanı ve erken tedavinin önemine vurgu yapmaktadır. Çünkü literatürdeki olgular incelendiğinde samonella infeksiyonu ile başvuran olgu sayısı oldukça fazladır^[10-16]. Ayrıca olgularımızın tanısını koymakta kullandığımız akım sitometri yönteminin hızlı bir tarama yöntemi olması nedeniyle erken tanı açısından son derece önemli olduğuna dikkat çekmek isteriz.

Wang ve arkadaşlarının üç hastasının tanıları sırasıyla 6, 9 ay ve 35 yaşlarında konulabilmiştir. Hastalarında aside rezistan bakteri varlığı nedeni ile akım sitometri ve sonrasında mutasyon sekans analizi yapılarak tanı konulmuştur. Altı aylıkken tanı konan hastalarının klinik seyri oldukça iyi iken 35 yaşındaki hastanın tanısının geç konmasına bağlı olarak dizinde skar bırakarak tedavi edilebilen ağır infeksiyonu oluşmuş^[17]. Tedavide antitüberküloz ajanlar

ve IFN- γ kullanılmış. Bizim olgularımızda benzer bir şekilde gecikmiş tanı yaşı klinik gidişatı bozmuştu. Bustamante ve arkadaşlarının dört hastasının tanıları sırası ile 17, 24, 29 ve 34 yaşlarında konulabilmiş. Hastaların tanıları akım sitometri ve mutasyon sekans analizi ile konulmuş. BCG aşısı olan olgularında klinik seyir daha ağır seyirli olmakla birlikte, geç tanı almalarına rağmen tüm olgular yalnızca antitüberküloz ajanlarla tedavi edilebilmiş^[18]. Galal ve arkadaşlarının atipik veya rekürren tüberküloz infeksiyonu olan immünyetmezlik ön tanılı 9 hastayı inceledikleri çalışmada sadece bir hastanın plazma IFN- γ seviyesi yüksek bulunmuş ve söz konusu bu hastanın mutasyon sekans analizinde MHMD ile uyumlu gen defekti bulunmuş. Ancak gecikmiş bir şekilde 16 yaşında tanı konulan hasta tanı aşamasında kaybedilmiş^[19]. Tsumura ve arkadaşları iki hastalarında lenfadenopati nedeniyle akım sitometri ve daha sonra mutasyon sekans analizi yapmışlar. Tanı konulduğunda 5 aylık olan hastalarının klinik seyri daha iyi iken 6 yaşında tanı alan diğer hastalarının klinik seyri daha ağır olmuş. Her iki hastada sadece antitüberküloz ile tedavi edilmişler^[20].

Biz bu olgu raporunda, farklı klinik semptomlarla gelen kronik lenfadenoptili hastalarda IL-12R β 1 eksikliği olabileceğine dikkat çekmek istedik. Ayrıca tanının gecikmesi hastalık seyri üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Hastalığın başlaması ile tanı arasındaki süre ne kadar uzarsa hastalık o kadar kötü seyirli olmaktadır. Tedavi rejimine uyulmaması ise dört numaralı hastamızda olduğu gibi hızla infeksiyon yayılımına yol açabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aytakin C, Dogu F, Tuygun N, Tanir G, Guloglu D, Boisson-Dupuis S, et al. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis and recurrent oral candidiasis in an infant with a new mutation leading to interleukin-12 receptor β -1 deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:401-4.
2. Alangari AA, Al-Zamil F, Al-Mazrou A, Al-Muhsen S, Boisson-Dupuis S, Awadallah S, et al. Treatment of disseminated mycobacterial infection with high-dose IFN- γ in a patient with IL-12R β 1 deficiency. *Hindawi Publishing Corporation Clin Dev Immunol* 2011;2011:691956.
3. Çağman ST, Ayvaz DC, Tezcan I, Sanal O. Akım Sitometri ile IL-12R β 1 Ekspresyon analizinin IL12R β 1 eksikliğinin tanısındaki rolü. *Türk j Immunol* 2013;1:1-4.
4. Yıldırım A, Ak E, Akyol Ş, Sancak R, Picard C, Doğu F ve ark. Yaygın BCG enfeksiyonu olan IL12R β 1 defekti olgusu. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi* 2010;27:85-7.
5. Al-Muhsen A, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1043-51.
6. Zghal HE, Barbouche MR, Chemli J, Bejaoui M, Harbi A, Snoussi N, et al. Clinical and genetic heterogeneity of inherited autosomal recessive susceptibility to disseminated mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin infection. *J Infect Dis* 2002;185:1468-75.
7. Jirapongsananuruk O, Luangwedchakarn V, Niemela JE, Pacharn P, Visitsunthorn N, Thepthai C, et al. Cryptococcal osteomyelitis in a child with a novel compound mutation of the IL12R β 1 gene. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;30:79-82.
8. Vinh DC, Schwartz B, Hsu AP, Miranda DJ, Valdez PA, Fink D, et al. Interleukin-12 receptor β 1 deficiency predisposing to disseminated coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2011;52:99-102.
9. Ehlayel M, Beaucoudrey L, Fike F, Nahas SA, Feinberg J, Casanova JL, et al. Simultaneous presentation of 2 rare hereditary immunodeficiencies: IL-12 receptor β 1 deficiency and ataxia-telangiectasia. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:7-9.
10. Vasconcelos D, Grumach AS, Yamaguti A, Andrade ME, Fieschi C, de Beaucoudrey L, et al. Paracoccidioides brasiliensis disseminated disease in a patient with inherited deficiency in the β 1 subunit of the interleukin (IL)-12/IL-23 receptor. *Clin Infect Dis* 2005;41:31-7.
11. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Dupuis SB, et al. Revisiting human IL12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine(Baltimore)* 2010;89:381-402.
12. van de Vosse E, Ottenhoff TH, de Paus RA, Verhard EM, de Boer T, van Dissel JT, et al. Mycobacterium bovis BCG-itis and cervical lymphadenitis due to Salmonella enteritidis in a patient with complete interleukin-12/-23 receptor β 1 deficiency. *Infection* 2010;38:128-30.
13. Ozen M, Ceyhan M, Sanal O, Bayraktar M, Mesci L. Recurrent Salmonella bacteremia in interleukin-12 receptor β 1 deficiency. *J Trop Pediatr* 2006;52:96-8.
14. Tanir G, Dogu F, Tuygun N, İkinciogulları A, Aytakin C, Aydemir C, et al. Complete deficiency of the IL-12 receptor β 1 chain: three unrelated Turkish children with unusual clinical features. *Eur J Pediatr* 2006; 165:415-7.
15. Caragol I, Raspall M, Fieschi C, Feinberg J, Larrosa MN, Hernandez M, et al. Clinical tuberculosis in 2 of 3 siblings with interleukin-12 receptor β 1 deficiency. *Clin Infect Dis* 2003;37:302-6.
16. Haham OS, Melamed R, Lifshitz M, Porat N, Fieschi C, Casanova JL, et al. Interleukin-12 receptor β 1 deficiency presenting as recurrent Salmonella infection. *Clin Infect Dis* 2003;37:137-40.
17. Wang LH, Yen CL, Chang TC, Liu CC, Shieh CC. Impact of molecular diagnosis on treating Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45:411-7.
18. Bustamante J, Picard C, Fieschi C, Filipe-Santos O, Feinberg J, Perronne C, et al. A novel X-linked recessive form of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *J Med Genet* 2007;44:e65.
19. Galal N, Boutros J, Marsafy A, Kong XF, Feinberg J, Casanova JL, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in egyptian children. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4:e2012033.
20. Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, et al. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Hum Mutat* 2012;33:1377-87.