

# Kronik granülomatöz hastalıklı olgularımızın değerlendirilmesi

## The evaluation of our patients with chronic granulomatous disease

Safa BARIŞ<sup>1</sup>, Ahmet Oğuzhan ÖZEN<sup>1</sup>, Ayça KIYKIM<sup>1</sup>, Ezgi Gizem ONAT<sup>1</sup>, Elif KARAKOÇ AYDINER<sup>2</sup>, Işıl BARLAN<sup>2</sup>

**1 Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye**  
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Marmara University Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

**2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Vakfı İktisadi İşletmesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye**  
Marmara University Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

### ÖZ

**Giriş:** Kronik granülomatöz hastalık (KGH), fagositer sistemin nadir görülen kalıtsal bir hastalıdır. Olguların çoğunda bakteriyel infeksiyonlara yatkınlık oluşmaktadır. Çalışmamızda, kliniğimizde takipli olan KGH tanılı hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** 2008-2013 yılları arasında takipli olan hastaların tanı yaşı, ilk başvuru semptomları, takip süreleri, aile öyküleri, mutasyon tipleri, aldıkları tedaviler, geliştirdikleri komplikasyonlar, görüntüleme bulguları ve prognozları geriye yönelik olarak tarandı.

**Bulgular:** Toplam dokuz hastanın dördünde otozomal çekinik kalıtım görüldü. Semptom başlangıç yaşı X'e bağlı geçiş gösterenlerde otozomal çekinik tipe göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (X'e bağlı:  $11.2 \pm 7.6$  ay, otozomal çekinik:  $43.5 \pm 21.5$  ay;  $p= 0.001$ ). Solunum yolu infeksiyonları (sinüzit, otit, pnömoni), tekrarlayan apse en sık başvuru semptomu olarak saptandı. Bir olguda akciğerden alınan biyopsi materyalinde *Aspergillus fumigatus*, başka bir olguda ise kan kültüründe *Serratia marcescens* üretilti. Bir olguda BCGitis görüldü. Beş olguya ise tüberküloz şüphesiyle tedavi verildi. Non-infeksiyöz komplikasyon olarak granülomatöz üveit, tekrarlayan perikardiyal efüzyon,

### ABSTRACT

**Objective:** Chronic granulomatous disease (CGD) is a rare genetic disease of phagocytic system. Affected patients commonly present with bacterial infections associated with pneumonia, abscesses and lymphadenitis. In this study, we investigated the clinical and laboratory findings of our CGD patients.

**Materials and Methods:** The demographic data (age at diagnosis, initial presenting symptoms, family history, follow-up period), mutation analysis, therapy options, complications, radiological findings and prognosis were evaluated retrospectively.

**Results:** Among nine CGD patients, autosomal recessive form was detected in four of them. The age at onset was statistically lower in X' linked CGD patients than autosomal recessive form ( $11.2 \pm 7.6$  month vs.  $43.5 \pm 21.5$  month;  $p= 0.001$ ). Respiratory tract infections (sinusitis, otitis, pneumonia) and recurrent abscesses were more commonly seen at onset. Microbiological culture revealed *Aspergillus fumigatus* from lung biopsy in one patient and *Serratia marcescens* from blood specimen in the another patient. BCGitis was observed in one patient and five patients received anti-tuberculosis therapy. Non-infectious complications were granulomatous uveitis, recurrent pericardial effusion, skin granuloma, nodular formation in lung and brain area.

cilt üzerinde granülom, akciğer ve beyinde nodül gelişimi görüldü.

**Sonuç:** Ülkemizde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle otozomal çekinik tipi KGH nispeten sık görülmektedir. BCG aşısı sonrası reaksiyon saptanan veya tüberküloz geçiren olgularda KGH de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Ulusal aşılama programında, BCG aşısı uygulayan ülkelerde KGH olguları için antitüberküloz profilaksisi yapılması tartışılmalıdır.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:26-34*)

**Anahtar kelimeler:** Kronik granümatöz hastalık, akraba evliliği, BCG

Geliş Tarihi: 03/08/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 24/10/2013

**Conclusion:** Due to high rate of consanguinity, autosomal recessive inheritance was observed highly in our patient cohort. Since, patients with CGD are susceptible to tuberculosis and BCG complications; initiation of tuberculosis prophylaxis is advisable in countries where BCG is still administrated at birth.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:26-34*)

**Key words:** Chronic granulomatous disease, consanguinity, BCG

Received: 03/08/2013 • Accepted: 24/10/2013

## GİRİŞ

Kronik granümatöz hastalık (KGH), nadir rastlanan genetik geçişli bir hastalık olup, özellikle katalaz pozitif bakterilere, mantar infeksiyonlarına ve apse oluşumuna yatkınlık gösterir. Hastalık ilk defa 1954 yılında Janeway ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır<sup>[1]</sup>.

Bu hastalıkta nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz sisteminin sitokrom b558 (gp91phox ve p22phox) ve sitoplazmik proteinlerden (p47 phox, p67 phox, p40 phox) oluşmuş bölümlerinde mutasyonlar meydana gelmektedir. Bunun sonucunda süperoksit radikalinin yapımı engellendiği için fagosite edilen mikroorganizmalar öldürülemez<sup>[2]</sup>. Bugüne kadar tanımlanan olgular içinde X'e bağlı geçiş sıklığı %60-70 olarak saptanmıştır. Ancak akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde otozomal çekinik tiplerin görülme sıklığı artmaktadır<sup>[3]</sup>. Hastalığın en sık görülen klinik belirtileri, apseleşen cilt lezyonları, akıntılı lenfadenit, pnömoni, ampiyem, perianal apse ve osteomyelittir. Artan inflamasyona ikincil granülomalar meydana gelebilmektedir<sup>[4]</sup>. Ülkemizde bu hastalık sık görülmesine rağmen uzun dönem prognozu gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen kronik granümatöz hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları sunularak ülkemizdeki hastalık fenotipiyle ilgili bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çocuk allerji ve immünoloji bölümümüzde, 2008-2013 yılları arasında takipli 9 KGH olgusu geriye dönük olarak tarandı. Hastaların tanı yaşı, ilk başvuru semptomları, takip süreleri, aile öyküleri, mutasyon tipleri, aldıkları tedaviler, geliştirdikleri komplikasyonlar, görüntüleme bulguları ve prognozları kaydedildi.

Tüm olguların tanısında nitroblue tertazolum (NBT) ve dihydrohodamine (DHR) testi kullanıldı<sup>[5]</sup>. Tanı konulan olguların ebeveynlerine ve kardeşlerine de DHR testi yapılarak hasta ve taşıyıcılık durumu belirlendi. Olguların mutasyon analizi Erciyes Üniversitesi'nde Dr. Yavuz Köker tarafından yapıldı. İstatistik analizleri SPSS 16.0 paket programıyla yapıldı.

## BULGULAR

### Demografik Özellikler

Hastaların kız/erkek oranı 3/6 olup, tanı yaşı ortanca değeri 50 ay (6 ay-24 yaş) idi. İki farklı aileden olan toplam dört hastada otozomal çekinik, diğer beş hastada X'e bağlı geçiş saptandı. X'e bağlı geçiş gösteren iki olgumuzun dayısı KGH tanısıyla başka merkezlerde izlenmekteydi. Hastaların ilk semptom başlangıç yaşları değerlendirildiğinde, tüm hastaların ilk semptom yaş ortalaması  $25.5 \pm 22.1$  aydı. X'e bağlı KGH'lerde  $11.2 \pm 7.6$  ay iken, otozomal çekinik olanlarda  $43.5 \pm 21.5$  ay idi. İki grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.001$ ). Benzer şekilde tanı yaşları X'e bağlı KGH'lerde otozomal çekinik tipe göre

anlamli olarak daha erkendi (sirasıyla 26.7 ± 13.4 ve 168.1 ± 97.5 ay; p= 0.01). Ortalama takip süresi 26.4 ± 12.2 ay idi. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

### Başvuru Bulguları, İnfeksiyon Tipleri ve Komplikasyonlar

Başvuru semptomları sık solunum yolu enfeksiyonları (n= 6; %67: Sinüzit, otit, pnömoni, tüberküloz), tekrarlayan apseler (n= 6; %67) olarak saptandı. Tutulan başlıca bölgeler sıklık sırasına göre; akciğer (%67), cilt (%55), diş eti (%22), lenf düğümü (%22), kemik (%11) ve santral sinir sistemi (%11) şeklindeydi. Tüm olguların büyüme ve gelişmeleri normal sınırlarda bulundu.

Bir olguda akciğerden alınan biyopsi materyalinde *Aspergillus fumigatus*, başka bir olguda ise kan kültüründe *Serratia marcescens* üremesi saptandı. Noninfeksiyöz komplikasyonlar açısından bir olguda bronşiektazi (%11), diğerinde granülatöz üveit ve tekrarlayan akne (%11), başka bir olguda ise tekrarlayan perikardiyal efüzyon (%11), bir olguda da el üzerinde granülom ve akciğerde nodül geliştiği görüldü (%11). Diğer olguda beyin dokusu içinde multipl nodüller (%11) saptandı.

Takep öncesi geçirilmiş enfeksiyonlar incelendiğinde üç olguda tekrarlayan pnömoni, iki olguda tekrarlayan dental apseler, iki olguda

**Tablo 1. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları**

Olgu	Yaş/ Cinsiyet	AE	Semptom başlama zamanı (ay)	İnfeksiyon tipi	DHR (Si)	KGH alt tipi	Moleküler bozukluk	Mutasyon tipi	Seyir
1	6 y/K	+	48	Dental apse	6	OÇ	-	-	Tedavi ile enfeksiyonlar kontrol altında
2	17 y/K	+	24	Dental apse, lenfadenit, pnömoni	11	OÇ	-	-	Tedavi ile enfeksiyonlar kontrol altında
3	26 y/E	+	72	Apse, otit, pnömoni, akciğer tüberkülozu	4.2	OÇ P47 defekti	NCF1 geni, exon 7 c.579G> A p.Trp193X	Nonsense	Tedavi ile enfeksiyonlar kontrol altında
4	15 y/K	+	30	Tezrarlayan pnömoni, tüberküloz	5	OÇ P47 defekti	NCF1 geni, exon 7 c.579G> A p.Trp193X	Nonsense	Tedavi ile enfeksiyonlar kontrol altında
5	2 y/E	-	1	Gluteal apse, perikardiyal efüzyon	1	X'e bağlı gp91	CYBB geni, exon 7 c.742dupA p.Ile248AsnfsX36	Nonsense	HKHN sonrası eksitus
6	5 y/E	-	23	İnvaziv akciğer as- pergillozu	1	X'e bağlı gp91	CYBB geni, exon 5 c.469C> T, p.Arg157X	Nonsense	Tedavi ile enfeksiyonlar kontrol altında
7	6 y/E	-	7	Pnömoni, apse, osteomyelit, tüberküloz	1	X'e bağlı	-	-	Tedavi ile enfeksiyonlar kontrol altında
8	5 y/E	-	5	BCCitis, tüberküloz (?)	1	X'e bağlı	-	-	Tedavi ile enfeksiyonlar kontrol altında
9	4 y/E	-	6	Cilt apsesi, <i>Serratia</i> sepsisi	-	X'e bağlı	-	-	<i>S. marcescens</i> sepsisi nedeniyle eksitus

AE: Akriba evliliği, DHR: Dehidrorhodamin testi, Si: Stimülasyon indeksi, OÇ: Otozomal çekinik, HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli.

tüberküloz, bir olguda tekrarlayan gluteal apseler, bir olguda ise akciğerde aspergillozis olduğu görüldü.

Takip esnasında ise bir olguda tekrarlayan perikardiyal efüzyon, bir olguda beyinde granülom oluşumu ve bir olguda el sırtında granülom gelişimi saptandı. Perikardiyal efüzyonu olan olgumuzda sıvısının eksüda tarzında olması, herhangi bir mikroorganizmanın üretilmemesi (bakteriyel ve mantar) ve antiinflamatuvar tedavi sonrası sıvının kaybolması patogenezi otoimmün bir süreci düşündürmüştür. X'e bağlı geçiş gösteren bu olguların annelerinde cilt bulgusu veya otoimmüniteyle ilgili bulgu yoktu. Tüm olgulara trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve itrakonazol profilaksisi başlandı. Otozomal çekinik geçen iki olgu dışındakilere ayrıca interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) profilaksisi verildi. Profilaksi altında hiçbir olguda ağır infeksiyon atağı gelişmedi. Perikardiyal efüzyonla başvuran olguya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapıldı fakat hasta akut graft versus host hastalığı (GVHH) nedeniyle kaybedildi. Bir diğer olgu ise 38 aylıkken *S. marcescens* sepsisi nedeniyle kaybedildi.

#### Olguların Ayrıntılı Klinik Özellikleri

Birinci ve ikinci olgu otozomal çekinik geçiş sergilemekteydi. Anne baba arasında birinci derece akrabalık vardı. Bunlarda ilki 17 yaşında kız olup, yüzde iyileşmeyen cilt yarası nedeniyle başvurmuştu. Tanı öncesi infeksiyon sıklığı ve çeşitliliğinin değerlendirmesinde, tekrarlayan dental apseler, servikal ve aksiller lenfadenit, pnömoni ve akciğer tüberküloz öyküsü olduğu gözlemlendi. Tanı sonrası antibakteriyel (TMP-SMZ) ve antifungal (itrakonazol) profilaksisi başlandı ve iki yıllık izlem sırasında bir kez yüzeysel cilt apsisi geçirdiği gözlemlendi. Aile taramasında, sık üst solunum yolu infeksiyonu geçiren ve tekrarlayan dental apsisi olan bir kız kardeşte KGH tanısı konuldu. Bu olguya da benzer tedavi başlanarak izleme alındı ve iki yıllık takipte herhangi bir infeksiyon bulgusu olmadı.

Üçüncü ve dördüncü olgu kardeşi, anne baba arasında birinci derece akrabalık vardı.

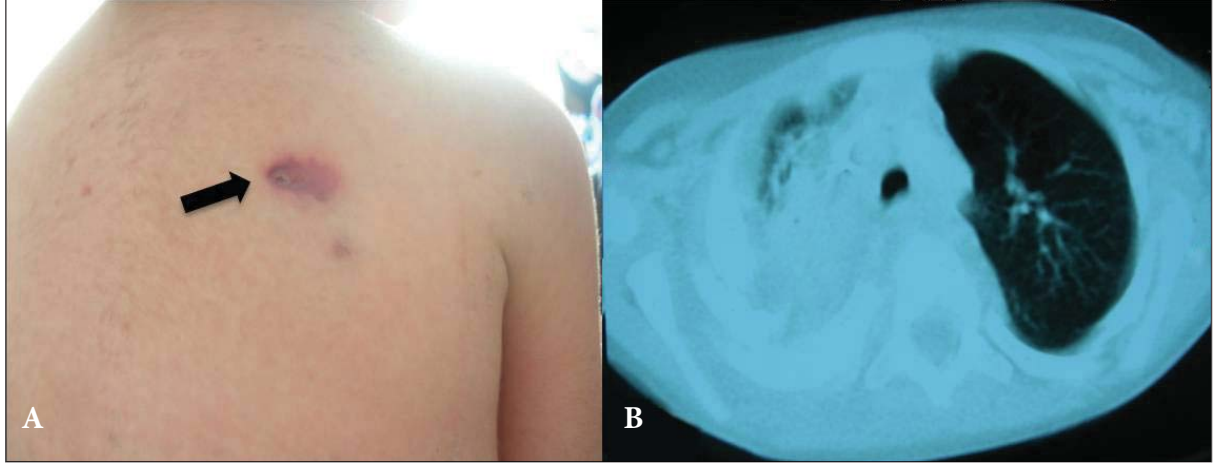
Otozomal çekinik tipi KGH tanılı olan üçüncü olgu, 26 yaş erkek hasta, sık hastalanma ve yüzde tekrarlayan apse oluşumu şikayetiyle başvurdu. Başvuru öncesi tekrarlayan otit, sinüzit, pnömoni ve akciğer tüberkülozu öyküsü vardı. Olguda ayrıca görme bulanıklığı nedeniyle yapılan göz muayenesinde, granümatöz üveit tanısı konulmuştu. Akciğer görüntülemesinde ise sağ akciğer üst lobta bronşiektazi saptandı.

Dördüncü olgu (otozomal çekinik KGH): 15 yaş kız hasta öksürük, balgam, nefes darlığı şikayetiyle başvurdu. Olguda, tanı öncesi üç kez pnömoni, bir kez tüberküloz ve kızamık geçirme öyküsü vardı. Her iki kardeşe TMP-SMZ ve antifungal (itrakonazol) profilaksisi yanında IFN- $\gamma$  başlandı. Kardeşler tedavi sonrası iki yıldır komplikasyonsuz izlenmektedir.

Beşinci olgu (X'e bağlı KGH): Tekrarlayan gluteal apseleri nedeniyle iki ve altı aylıkken çoklu cerrahi operasyon geçirme öyküsü olan ve perikardiyal efüzyon yakınmasıyla başvuran 15 aylık erkek hastaydı. Anne-baba arasında akrabalık olmayan olguya X'e bağlı KGH tanısı konuldu. Düzenli antiinflamatuvar (nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ve kortikosteroid) tedaviye rağmen perikardiyal efüzyonu tekrarladığı için, akraba dışı tam uyumlu donörden hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. Ancak izlemde, akut GVHH gelişmesi nedeniyle kaybedildi.

Altıncı olgu (X'e bağlı KGH): Beş yaş erkek hasta, 23 aylıkken sağ hemitoraksta deriye fistülize apse yakınmasıyla başvurdu (Resim 1). Olgunun yapılan akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde, sağ akciğerde üst ve orta lobu ve bölgesel kotları da içine alan invaziv mantar infeksiyonuyla uyumlu görüntü saptandı (Resim 1). Mikrobiyolojik incelemede; *A. fumigatus* üretilen olguya cerrahi geniş rezeksiyon ve ardından uzun dönem posakonazol, TMP-SMZ ve IFN- $\gamma$  tedavisi başlandı. Hasta üç yıldır sorunsuz olarak düzenli aralıklarla izlenmektedir.

Yedinci olgu (X'e bağlı KGH): Altı yaş erkek hasta, yedi aylıkken sık üst solunum yolu ve ardından pnömoni ve akciğer tüberkülozu nede-



**Resim 1.** Beş yaş erkek olguda; sırtta deriye fistüleze lezyon görüntüsü (A), Aynı olgunun çekilen akciğer tomografisinde, sağ akciğerde üst ve orta lobu ve bölgesel kotları da içine alan invaziv mantar infeksiyonu görüntüsü (B).

niyle hastaneye yatırılmış, tekrarlayan cilt apseleleri, sağ ayakta osteomyelit ve uzun dönem antibiyotik kullanım öyküsü nedeniyle hastaya X'e bağlı KGH tanısı konuldu. İtrakonazol, TMP-SMZ ve IFN- $\gamma$  tedavisi başlandı. Ancak tedaviden 10 gün sonra baş ağrısı gelişmesi üzerine çekilen kraniyal MRG görüntülemesinde çok sayıda kontrast madde tutulumu gösteren granülom veya mantar ile uyumlu olabilecek nodüller saptandı (Resim 2). Antifungal (vorikonazol), antibakteriyal (meropenem ve vankomisin) tedavinin yanında kortikosteroid (deksametazon) başlandıktan sonra lezyonlarda bir miktar küçülme olmasına rağmen tam gerileme saptanmadı. Olgu altı aydır ek bulgu olmadan izlenmektedir.

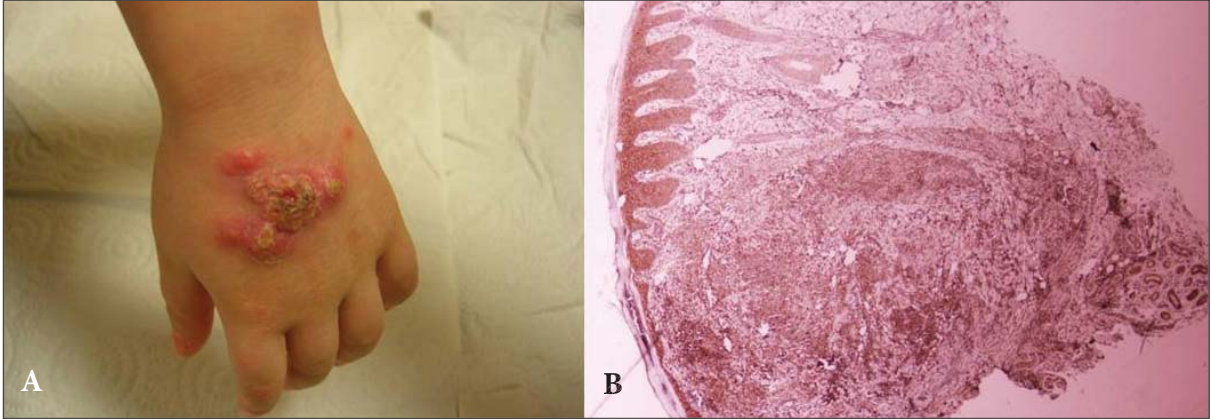
Sekizinci olgu (X'e bağlı KGH): Beş yaş erkek hastada BCG aşısı uygulanmasından bir ay sonra aksiller lenfadenopati ve beraberinde öksürük şikayetleri başlamış eş zamanlı yapılan radyoloji değerlendirmesinde, sol akciğerde kaviter lezyon ve infiltrasyon saptandı. Tüberkülin cilt testi 22 x 22 mm olan olgunun lenf nodu biyopsisinde, kazeifikasyon nekrozu içeren granülomlar görüldü. Kültürde herhangi bir üreme gösterilemeyen olgu milyer tüberküloz olarak kabul edildi. Bir yıllık tedavi sonrası akciğer bulgularında gerileme saptandı. TMP-SMZ, itrakonazol profilaksisi ve IFN- $\gamma$  tedavisiyle iki yıl boyunca sorunsuz izlenen olgunun takibinde, sol el üzerinde deriden kabarıklık, hiperemik, kabuklu cilt lezyonu gelişti (Resim 3). Patolojik incelemede,



**Resim 2.** Altı yaş erkek olguda; kraniyal MRG görüntülemesinde çok sayıda kontrast madde tutulumu gösteren granülom ile uyumlu lezyonlar.

granülom görülmesi üzerine hastaya antiinflamatuar tedavi olarak kortikosteroid (prednizolon, 1 mg/kg) başlandı. Tedavi sonrası tama yakın iyileşme görüldü.

Dokuzuncu olgu (X'e bağlı KGH): Sekizinci olgunun dayısı olan hastada, altıncı aydan itibaren vücutta çok sayıda deri apsesi ve kültürde S.



**Resim 3.** Beş yaş erkek hastanın; cilt üzerinde gelişen granülom yapısı (A) ve granülden alınan biyopsideki non-kazeyifiye granülom görüntüsü (B).

*marcescens* üremesi nedeniyle KGH tanısı konulmuştu. İzleminde, akciğerde infiltrasyon ve apse gelişmesi üzerine yapılan biyopside *S. marcescens* üretildi. Olgu antibakteriyal tedaviye rağmen pnömoni ve sepsis nedeniyle 38 aylıkken kaybedildi.

#### TARTIŞMA

KGH'li olgularda hücre içi mikroorganizmaların öldürülememesi sonucu özellikle katalaz pozitif *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Burkholderia cepaci*, *Aspergillus*, *Candida* ve *Nocardia* infeksiyonlarına yatkınlık oluşmaktadır<sup>[4,6]</sup>. Bu olgularda artan inflamasyona ikincil granülom oluşumu söz konusudur<sup>[4]</sup>. Oluşan granülomlar ile gastrointestinal ve üriner sistemde tıkanıklıklar meydana gelebilmektedir. İnfeksiyon ve granülom oluşumu dışında KGH olgularında otoimmünite ile ilişkili bulgular da tanımlanmıştır<sup>[7, 8]</sup>.

KGH'nin klinik seyri oral koruyucu antibiyotik (TMP-SMZ, sefalosporinler, kinolonlar), antimantar (itrazonazol) ve IFN- $\gamma$  tedavisi sayesinde belirgin olarak iyileşme göstermiştir<sup>[9]</sup>. Son yıllarda, bu hastaların uzun dönem takibini araştıran çalışmalarda ölüm oranları %13 ve %19.2 olarak rapor edilmiştir<sup>[3,10]</sup>. Bu değerler, önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında (%21), ölüm oranlarının oldukça düştüğünü göstermektedir<sup>[11]</sup>. Profilaksi tedavisi, infeksiyonların sayısını ve şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur<sup>[9]</sup>. Çalışmamızdaki

olguların tümüne antibakteriyal ve antifungal profilaksisi başlandıktan sonra belirgin klinik düzelmeye görülmüştür. IFN- $\gamma$  tedavisi altı olguya başlanmış olup, bunların ikisi otozomal çekinik kalıtım gösteren KGH'li olgulardı. İzlem sırasında tedavinin herhangi bir yan etkisi görülmemiştir. Yapılan çalışmalarda, IFN- $\gamma$  tedavisinin, özellikle X'e bağlı geçiş gösteren olgularda, infeksiyonları kontrol altına almada yararlı olduğu saptanmıştır<sup>[12]</sup>. Ancak tüm olgularda etkili olmaması, maliyetinin yüksek olması, yan etkileri (yüksek ateş, baş ağrısı) nedeniyle olguların tümünde kullanımıyla ilgili tam bir görüş birliği sağlanamamıştır<sup>[9]</sup>.

Ülkemizde daha önceden yapılan bir çalışmada, KGH'nin otozomal çekinik tipinin görülme oranı %82 gibi oldukça yüksek değerde bulunmuştur<sup>[3]</sup>. Her iki kalıtım şekli arasındaki farklara bakıldığında, otozomal çekinik tipindeki düşük de olsa var olan bir miktar NADPH oksidaz aktivitesi sayesinde klinik bulguların genellikle daha geç dönemde ortaya çıkması, hafif seyirli olması ve bu hastaların daha uzun yaşaması söz konusudur<sup>[13]</sup>. Kendi çalışmamızda; hastaların ilk semptom başlangıç yaşları değerlendirildiğinde, X'e bağlı KGH'lerde  $11.2 \pm 7.6$  ay iken, otozomal çekinik geçişli olanlarda  $43.5 \pm 21.5$  ay idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Çalışmamızda, en çok tutulan bölgeler sıklık sırasına göre; akciğer, cilt, diş eti, lenf düğümü,

kemik ve santral sinir sistemi olarak saptandı. Pnömoni, en sık görülen solunum sistemi başvuru yakınmasıydı. Pnömonik infiltrasyon dışında, akciğer görülen bulgular arasında apse, bronşiektazi, kaviter ve nodüler lezyonlar olduğu saptandı. Bu olgularda ilerlemiş infeksiyon varlığına rağmen semptomlar belirgin olmayabilir. Bu nedenle, kronik akciğer bulgusuyla başvuran olgularda mutlaka KGH de mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Kültür üretme oranları değerlendirildiğinde, çoğu olgudaki negatif kültür oranları uzun dönem antibiyotik kullanımıyla ilişkili olabilmektedir<sup>[13]</sup>.

KGH'de BCG aşısı sonrası artmış komplikasyon riskini gösteren kohort çalışmalar bulunmaktadır. Avrupa'da incelenen 429 olgunun %8'inde BCGitis gelişmiş ve bunların 10'unda lenf bezinden *M. bovis* izole edilmiştir<sup>[13]</sup>. Bu hastalarda, BCG komplikasyon gelişim riski yüksek olduğundan aşı uygulama öncesi KGH semptomları ve hastalık için aile öyküsü sorgulanmalıdır. Ülkemizde hala rutin uygulanan BCG aşısı dikkate alındığında, KGH tanısı alan hastaların bu yönden dikkatli izlenmesi gerekmektedir. Bu konuda daha fazla bildirim yapılması izlem ve tedavi açısından yarar sağlayacaktır.

Çalışmamızda; beş olguda tüberküloz tanısı radyolojik olarak düşünülmüş ancak kültürde *M. tuberculosis* izole edilememiştir. Daha önceden yapılan bildirimlerde, KGH öyküsü olan olgularda artmış *M. tuberculosis* ve çevresel mikobakterileri yatkınlığı gösterilmiş ve bu infeksiyonların bölgesel lenf düğümü tutulumu veya akciğer ve dissemine organ tutulumu şeklinde de olabileceği vurgulanmıştır<sup>[14,15]</sup>. Literatürde tanımlanan bazı olgularda, BCG infeksiyonu ile birlikte aynı anda *M. tuberculosis* infeksiyonu da tanımlanmıştır<sup>[16]</sup>. Buradaki yatkınlığın asıl nedeni bilinmemekle beraber makrofaj sistemindeki oksidatif stresin yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>[15]</sup>. Deneysel çalışmalarda IFN- $\gamma$  tedavisiyle makrofajlardaki mikobakterisidal aktivitesinin arttığı gösterilmiş olup, özellikle tüberküloz infeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde ve BCG aşılmasının sürdüğü ülke-

lerde KGH'li olgulara bu tedavinin verilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz<sup>[17]</sup>.

Çalışmamızda, noninfeksiyöz komplikasyon açısından bir olguda granülatöz üveit, başka bir olguda tekrarlayan perikardiyal efüzyon, bir olguda da el üzerinde granülom ve akciğerde nodül geliştiği görüldü. Diğer olguda beyin içinde çok sayıda nodül saptandı. Bu hastalıkta granülom gelişimi artmış inflamasyona ikincil olarak meydana gelmekte olup, özellikle gastrointestinal, üriner sistem, beyin, akciğer ve karaciğer gibi organlarda oluşabilmektedir. Granülomların çoğu sterildir ve steroid tedavisine iyi yanıt verir. Diğer taraftan, literatürde, KGH'de otoimmüniteyle ilişkili hastalıklar %10 olguda tanımlanmıştır. Bunlar arasında sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, otoimmün trombositopeni, perikardiyal efüzyon, romatoid artrit, IgA nefropati, sarkoidozis ve çölyak hastalığı görülebilmektedir<sup>[7,8,18,19]</sup>. Tanımlanan otoimmün hastalıklarla KGH arasındaki ilişki birkaç mekanizmayla açıklanmaya çalışılmıştır. Bu olgularda artmış inflamasyon nötrofillerin geç apoptozisine bağlanmış ve bu hastalarda antiinflamatuvar sitokinlerin daha az salgılandığı gösterilmiştir<sup>[20]</sup>. Diğer taraftan hayvan modellerinde KGH'li farelerde T lenfositlerin Th1 yönüne kaydığı ve laboratuvar ortamında aspergillus mantarıyla maruziyeti sonucu IL-17 gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı saptanmıştır<sup>[21]</sup>. Kortikosteroid ve immünsüpresif ajanlar (azatioprin, metotreksat, anti-TNF blokerleri) otoimmün kaynaklı semptomların kontrol altına alınmasında etkili olmaktadır<sup>[7]</sup>.

Dehidrorhodamin testi KGH tanısının konulmasında oldukça yararlı bir yöntemdir<sup>[22]</sup>. Bu test ile elde edilen histogram özelliklerine göre X'e bağlı veya otozomal çekinik tipler arasında ayırım yapılabilmesinin yanında, taşıyıcılık durumları da saptanabilmektedir<sup>[23]</sup>. Gerek tanısal amaçlı, gerekse aile için hastalık taraması açısından DHR testinin yapılması bu hastalıkta büyük yarar sağlamaktadır.

Kronik granülatöz hastalığın tedavisinde koruyucu antimikrobiyal ajanların yanı sıra son

yıllarda geliştirilen yeni tedavi protokolleriyle başarısı artan HKHN'nin de uygulanması yaygınlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle hızlı seyirli olgularda transplantasyon ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Güngör ve arkadaşları tarafından uygulanan yöntemle %96'ya varan başarı şansı elde edilmiştir<sup>[24]</sup>. Çalışmamızda, bir olgumuza kontrol altına alınamayan otoimmün kökenli perikardiyal efüzyon nedeniyle transpanstasyon yapılmış olup, ancak hasta gelişen GVH sebebiyle kaybedilmiştir. Bu hastalıkta, HKHN endikasyonlarının net olarak belirlenebilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak, KGH fagositer sistemin sık görülen bir hastalığı olup, batı toplumlarının aksine akraba evliliğinin sık olduğu ülkemiz gibi bölgelerde otozomal çekinik tiplerine daha sık rastlanmaktadır. Bu nedenle hastalık sadece çocukluk döneminde değil, erişkin dönem de daha hafif bulgularla karşımıza çıkabilir. Tüberküloz aşısının rutin yapıldığı ülkelerde aşılama sonrası komplikasyon geliştiren olgularda KGH ayrıca tanıda düşünülmelidir.

**Teşekkür:** Dihydrorhodamine testlerinin ve mutasyon analizlerinin çalışılmasında yardımlarından dolayı sayın Dr. Yavuz Köker'e teşekkürümüzü sunarız.

#### KAYNAKLAR

1. Janeway CA, Craig J, Davison M, Doroney W, Gitlin D, Sullivan JC. Hypergammaglobulinemia associated with severe, recurrent, and chronic non-specific infection. *Am J Dis Child* 1954; 88:388-92.
2. Quie PG. Chronic granulomatous disease of childhood: a saga of discovery and understanding. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:395-8.
3. Turul-Ozgür T, Türkkani-Asal G, Tezcan I, Köker MY, Metin A, Yel L, et al. Clinical features of chronic granulomatous disease: a series of 26 patients from a single center. *Turk J Pediatr* 2010;52:576-81.
4. Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, Zarembek KA, Holland SM, Malech HL. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1319-26.
5. Köker MY, Sanal O, de Boer M, Tezcan I, Metin A, Tan C, et al. Skewing of X-chromosome inactivation in three generations of carriers with X-linked chronic granulomatous disease within one family. *Eur J Clin Invest* 2006;36:257-64.
6. Falcone EL, Holland SM. Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: insights into pathogenesis and management. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:658-69.
7. De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1097-103.
8. Schmitt CP, Scharer K, Waldherr R, Seger RA, Debatin KM. Glomerulonephritis associated with chronic granulomatous disease and systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10: 891-5.
9. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol* 2008;140:255-66.
10. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008;126:155-64.
11. Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1989;114:555-60.
12. Mouy R, Seger R, Bourquin JP, Veber F, Blanche S, Griscelli C, et al. Interferon gamma for chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;325:1516-7.
13. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009;4: e5234.
14. Bustamante J, Aksu G, Vogt G, de Beaucoudrey L, Genel F, et al. BCGosis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:32-8.
15. Lee PP, Chan KW, Jiang L, Chen T, Li C, Lee TL, et al. Susceptibility to Mycobacterial Infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 224-30.
16. Movahedi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Shahnava N, Jandaghi AB, Farhoudi A, et al. Chronic granulomatous disease: a clinical survey of 41 patients from the Iranian primary immunodeficiency registry. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:253-9.
17. Ahlin A, Larfars G, Elinder G, Palmblad J, Gyllenhammar H. Gamma interferon treatment of patients with chronic granulomatous disease is associated with augmented production of nitric oxide by polymorphonuclear neutrophils. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:420-4.
18. Narsipur SS, Shanley PF. IgA nephropathy in a patient with chronic granulomatous disease. *J Nephrol* 2002;15:713-5.
19. Barış S, Çağan HH, Kıyıkım A, Akalın F, Barlan IB. Kronik granülomatöz hastalık: her zaman infeksiyonla ilişkili midir? *Asthma Allergy Immunol* 2012;10:48-52.



20. Brown JR, Goldblatt D, Buddle J, Morton L, Thrasher AJ. Diminished production of anti-inflammatory mediators during neutrophil apoptosis and macrophage phagocytosis in chronic granulomatous disease (CGD). *J Leukoc Biol* 2003;73:591-9.
21. Jackson SH, Devadas S, Kwon J, Pinto LA, Williams MS. T cells express a phagocyte-type NADPH oxidase that is activated after T cell receptor stimulation. *Nat Immunol* 2004;5:818-27.
22. Vowells SJ, Sekhsaria S, Malech HL, Shalit M, Fleisher TA. Flow cytometric analysis of the granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes. *J Immunol Meth* 1995;178:89-97.
23. Jirapongsananuruk O, Malech HL, Kuhns DB, Niemela JE, Brown MR, Anderson-Cohen M, et al. Diagnostic paradigm for evaluation of male patients with chronic granulomatous disease, based on the dihydrorhodamine 123 assay. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:374-9.
24. Gungor T, Albert M, Schanz U, Slater M, Gennery A, Waver A, et al. Successful low-dose busulfan/full-dose fludarabine based reduced intensity conditioning in high risk pediatric and adult chronic granulomatous disease patients. XIVth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies; Istanbul, Turkey. 2010:1.