

Kronik granülatöz hastalık: Her zaman enfeksiyonla ilişkili midir?

Chronic granulomatous disease: is it always associated with infections?

Safa BARIŞ¹, Havva Hasret ÇAĞAN¹, Ayça KIYKIM¹, Figen AKALIN², Işıl B. BARLAN¹

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 Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Division of Pediatric Cardiology, Marmara University Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ÖZ

Kronik granülatöz hastalık (KGH), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz sistemini kodlayan genlerdeki mutasyonla karakterize bir fagosit sistem hastalığıdır. Genetik olarak heterojen geçişli olup X'e bağlı genotip (%65-70) en sık rastlanan tiptir. Fagosit içinde reaktif oksijen ara ürünlerinin açığa çıkmaması sonucu özellikle katalaz-pozitif bakterilere, mantar enfeksiyonlarına ve apse oluşumuna yatkınlık söz konusudur. Bu hastalıkta perikardiyal efüzyon nadir olarak ortaya çıkabilmektedir. Perikardiyal efüzyon, mantar enfeksiyonuna ikincil veya artan inflamasyona bağlı meydana gelebilmektedir. Yirmi aylık erkek olgu ateş ve çarpıntı nedeniyle başvurdu. Yapılan değerlendirmede 11 mm genişliğinde perikardiyal efüzyon saptanan olguda yenidoğan döneminde gelişen perianal apse öyküsü nedeniyle ayırıcı tanıda KGH düşünüldü. Nitroblue tetrazolium ve dihidrorhodamin testi düşük saptanarak KGH tanısı kesinleştirildi. Perikard sıvısının değerlendirilmesinde herhangi bir viral, bakteriyel ve fungal mikroorganizma üretilmesine rağmen başlanan geniş spektrumlu antibakteriyel, antifungal ve antiinflamatuvar tedavi ile pe-

ABSTRACT

Chronic granulomatous disease (CGD) is a rare disease of the phagocytic system characterized by mutation in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase enzyme system. The heredity of disease is heterogeneous and X-linked genotype accounts for the most common type (65-70%). In patients with CGD reduction of reactive oxygen intermediates in phagocytes have result in susceptibility to catalase positive bacterial and fungal infections and abscess formation. Pericardial effusion and CGD coexistence is very rare condition and may occur during invasive fungal infections or secondary to enhanced inflammation. Twenty-month-old boy presented with fever and palpitation. On physical examination tachycardia and pericardial effusion was revealed (width: 11 mm) and his history was notable for perianal abscess in newborn period. Therefore, CGD was included in the differential diagnosis which was confirmed by nitroblue tetrazolium and dihidrorhodamin test. Despite negativity of microbiological culture for bacterial and fungal microorganisms the patient was placed on broad-spectrum antibacterial, antifungal and anti-

rikardiyal sıvının gerilediği gözlemlendi. Bu olgu bildiri ile KGH'de nadir de olsa oluşan perikardiyal efüzyonun altta yatan herhangi bir infeksiyon olmadan artan inflamasyona ikincil oluşabileceği ve klinik izlem ile düzelebileceği vurgulanmak istenmiştir.

(*Asthma Allergy Immunol* 2012;10:48-52)

Anahtar kelimeler: Kronik granülomatöz hastalık, perikardiyal efüzyon, inflamasyon

Geliş Tarihi: 20/09/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 13/12/2011

GİRİŞ

Kronik granülomatöz hastalık (KGH), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz enzim sistemini kodlayan genlerdeki mutasyonla karakterize, çoğunlukla X'e bağlı (%65-70) daha nadir olarak otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Hastalık öldürücü bakteriyel, fungal infeksiyonların yanı sıra artmış inflamasyona ikincil granülom oluşumuyla karakterize olup, ilk defa 1954 yılında Janeway ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır^[1]. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz sistemi sitokrom b558 (gp91phox ve p22phox) ve sitoplazmik proteinlerden (p47 phox, p67 phox, p40 phox) oluşmuştur. Bu proteinlerin yapısında oluşan mutasyonlar sonucu süperoksit radikalinin yapımı engellendiği için fagosite edilen mikroorganizmalar öldürülemezdir^[2]. Hastalıkta en sık görülen klinik belirtiler, apseleşen cilt lezyonları, akıntılı lenfadenit, pnömoni, ampiyem, perianal apse ve osteomyelittir. Artan inflamasyona ikincil granülomalar meydana gelebilmektedir^[3]. Son yıllarda KGH olgularında antifosfolipid sendromu, kütanöz lupus eritematozis, juvenil romatoid artrit, IgA nefropati ve perikardiyal efüzyon benzeri otoimmün hastalıklar tanımlanmaya başlanmıştır^[4-6]. Nedeni tam olarak bilinmeyen bu otoimmün hastalıkların artan inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir^[7]. Bu yazıda, perikardiyal efüzyon nedeniyle hastaneye yatırılan ve KGH tanısı alan olgu sunularak, bu hastalıkta nadir olarak görülebilen otoimmün

inflammatory treatment. His condition improved without any complication. In this report, we emphasize that in patient with CGD pericardial effusion may be occurred secondary to increased inflammation without any microbial causes and can be resolved during clinical follow-up.

(*Asthma Allergy Immunol* 2012;10:48-52)

Key words: Chronic granulomatous disease, pericardial effusion, inflammation

Received: 20/09/2011 • Accepted: 13/12/2011

hastalıklar hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Olgunun sunumu için aileden yazılı onam alınmıştır.

OLGU SUNUMU

Yirmi aylık erkek olgu, ateş ve çarpıntı nedeniyle hastanemize başvurdu. Olgunun yenidoğan döneminde kanlı dışkılama nedeniyle anal fissür ve apse tanısı aldığı, antibiyotik tedavisine rağmen iyileşme olmadığı için birinci ve altıncı aylarda cerrahi drenaj uygulandığı ve daha sonra herhangi bir sağlık problemi olmadığı öğrenildi. Soy geçmişinde anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Annenin erkek kardeşinin yenidoğan döneminde infeksiyon nedeniyle kaybedildiği ve dayısının derisinde iyileşmesi zor olan apselerinin geliştiği öğrenildi. Fizik muayenesinde boyu 78 cm (10 persentil), kilosu 11 kg (25-50 persentil) olarak ölçüldü. Genel durum iyi, oksijen saturasyonu: %98, BCG skarı pozitif, anal bölgede operasyona sekonder skar bölgesi saptandı. Kalp tepe atımı: 136/dakika, S1 ve S2 normal, kalp sesleri az duyuluyordu. Olgunun diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemelerinde lökosit: 13.300/mm³, mutlak nötrofil sayısı: 4900/mm³, mutlak lenfosit sayısı: 6500/mm³, mutlak eozinofil sayısı: 1200/mm³, sedimentasyon: 40 mm/saat, C-reaktif protein: 73 mg/dL (0-8 mg/dL), serum IgA: 133 mg/dL (30-107), IgM: 175 mg/dL (66-228), IgG: 1640 mg/dL (605-1430), IgE: 749 IU/mL olarak ölçüldü^[8]. Lenfosit alt grubu: CD3+: %63 (51-77), CD3+4+: %43 (29-55), CD3+8+: %20 (15-33), CD19+: %30 (17-41) ve CD16+56+: %4 (4-15) idi^[9]. Diğer bi-

yokimsyal değeri normal sınırlar içinde olan olgunun akciğer grafisinde kalp gölgesinde artış saptandı ve kardiyotorasik indeks: 0.58 olarak ölçüldü (Resim 1). Ekokardiyografik değerlendirilmede miyokard kasılması ve kapak yapısı normal, perikard yaprakları arasında sıvı saptandı (ön tarafta 11 mm, arka tarafta 6 mm). Akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi incelemesinde perikardiyal sıvısına ek olarak sağ akciğer alt posteriobazal segmentte plevra altında dansite artışı ve sol akciğer üst lobda buzlu cam görünümü saptandı. Bulgular spesifik enfeksiyonla uyumlu değildi. Perikard sıvı incelemesinde eksüda tarzında saman sarısı renğinde sıvı elde edildi. İşlem sırasında biyopsi yapılmadı. Perikard sıvı yaymasında; %60 lenfosit, %25 eozinofil, %15 nötrofil görüldü. Biyokimyasal incelemede dansite: 1016, albumin: 3.1 mg/dL, LDH: 531 IU/L saptandı. Tedavi olarak sefoperazon (150 mg/kg) ve gentamisin (6 mg/kg) tedavisi başlandı. Perikardiyal sıvıda bakteri ve mantar üremesi saptanmadı. Tüberküloz ve koksaki A, B polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) negatif bulundu. Perikardite neden olabilecek daha nadir olan etkenlerden Lyme enfeksiyonu için kan PCR ve brusella için aglutinasyon testleri negatif bulundu. Eozinofili nedeniyle dışkı parazit incelemesi negatif saptandı. Otoimmünite için bakılan ANA, anti-dsDNA

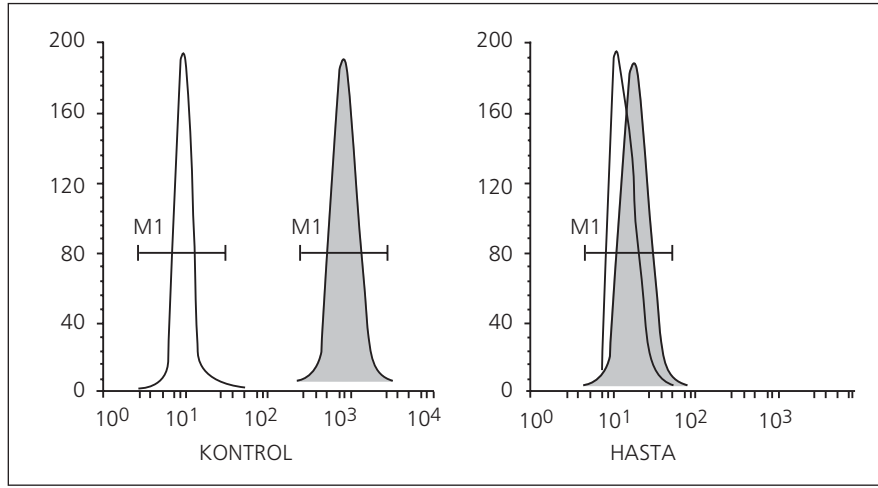


Resim 1. Olgunun telekardiyografisinde çadır kalp görünümü (perikardiyal efüzyona ikincil).

negatif bulundu. Olgunun yenidoğan döneminde perianal apsesinin olması ve anne tarafında erkek çocuklarda erken dönemde ölüm ve tekrarlayıcı deri enfeksiyonu öyküsü nedeniyle KGH düşünüldü. Nitroblue tetrazolyum testi negatif saptanan olguda daha duyarlı olan oksidatif aktiviteyi gösteren dehidrorhodamin testi de düşük bulundu ve KGH tanısı koyuldu (Şekil 1). Düzenli 15 günlük sefoperazon (150 mg/kg) ve gentamisin (4 mg/kg) tedavisine rağmen perikardiyal sıvısında belirgin azalma olmaması ve yeni bulgu olarak koroner damarlarda hafif dilatasyon (sol: 2.4 mm, sağ: 2.8 mm) olması nedeniyle olguya antiinflamatuvar tedavi olarak asetilsalisilik asit (80 mg/kg) verildi. Tedavinin sekizinci gününde perikard sıvısında belirgin azalma saptanan olgunun ekokardiyografik incelemesinde perikardiyal sıvının belirgin şekilde azaldığı ve koroner dilatasyonun kaybolduğu görüldü. Kültürde herhangi bir üreme olmaması nedeniyle antibiyotik tedavisi ve asetilsalisilik asit tedavisi kesilen olgu interferon gama (50 µg/kg), trimetoprim-sülfametoksazol (4 mg/kg) ve itrakonazol (3 mg/kg) profilaksisi ile taburcu edildi. Taburculuktan bir ay sonra tekrar ateş ve taşikardi şikayetiyle hastaneye başvuran olgunun belirgin perikardiyal sıvısı saptandı. KGH nedeniyle antibakteriyel ve antifungal tedavi olarak vankomisin (60 mg/kg), imipenem (100 mg/kg) ve amfoterisin B (5 mg/kg) tedavisi başlandı. Kan ve perikard kültüründe üreme olmaması ve sıvı miktarında belirgin azalma saptanmaması nedeniyle antibiyotik tedavisi 20. günde kesildi. Antiinflamatuvar ilaç olarak ibuprofen (40 mg/kg) başlanan olguda tedavinin dördüncü gününde sıvının belirgin olarak azaldığı görüldü. İbuprofen (20 mg/kg), interferon gama, trimetoprim-sülfametoksazol ve itrakonazol tedavisiyle taburcu edilen olgu dört aydır sorunsuz olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

KGH'li olgularda hücre içi mikroorganizmaların öldürülmemesi sonucu özellikle katalaz pozitif *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus*, *Candida* ve *Nocardia* enfeksiyonlarına yat-



Şekil 1. Olgunun sağlıklı kontrol grubuna göre düşük dehidrorhodamin aktivitesi. Beyaz histogram uyarım öncesi, gri histogram uyarım sonrası değerleri göstermektedir. Uyarın olarak forbol miristat-asetat kullanılmıştır. X-ekseni floresan yoğunluğunu, Y-ekseni nötrofil sayısını göstermektedir.

kınlık oluşmaktadır^[10]. Bu olgularda artan inflamasyona ikincil granülom oluşumu söz konusudur^[4]. Oluşan granülomlarla gastrointestinal ve üriner sistemde tıkanıklıklar meydana gelebilmektedir. Enfeksiyon ve granülom oluşumu dışında KGH olgularında çok nadir olarak otoimmüniteyle ilişkili hastalıklar tanımlanmıştır. Bunlar arasında sistemik lupus eritematozis, antifosfolipid sendromu, otoimmün trombositopeni, romatoid artrit, IgA nefropati, sarkoidoz ve çölyak hastalığı görülebilmektedir^[4,5,11].

Perikardiyal efüzyon çocukluk çağında nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğu olguda enfeksiyonlar ve kardiyak operasyon sonrası, bağ dokusu hastalıkları ve malignite ile ilişkili olmaktadır^[12]. Literatürde KGH olgularında perikardit çok nadir olarak tanımlanmıştır^[6,13]. Bunların bir bölümünde perikardit invaziv mantar enfeksiyonlarına ikincil olarak meydana gelmiş olup, prognoz tedaviye rağmen genellikle ölümcüldür^[13]. Bu olgularda erken tanının konulması hayati öneme sahiptir. Efüzyonun invaziv mantar enfeksiyonuna bağlı oluşma olasılığının yüksek olması nedeniyle antifungal tedavinin akılda tutulması gerekmektedir. Enfeksiyon etkeni olmadan KGH olgularında artmış inflamatuvar yanıtla bağlı oluşabilen ve antiinflamatuvar (kortikosteroid ve steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar)

tedaviye kısa sürede yanıt verebilen steril perikardiyal efüzyon görülebilmektedir^[6]. Olgumuzda, perikard sıvısının eksüda tarzında olması, herhangi bir mikroorganizmanın üretilmemesi (bakteriyel ve mantar) ve sıvının antiinflamatuvar tedavi sonrası kaybolması patogeneze otoimmün bir süreci düşündürmüştür. Ayrıca, literatürde bildirilenlerden farklı olarak steril perikard sıvısının yanında hafif koroner genişleme saptanmıştır. Kawasaki için gerekli diğer koşulların olmaması, genişlemenin perikard sıvısına benzer bir mekanizmayla oluştuğunu düşündürdü. Antiinflamatuvar tedavi sonrası genişlemenin kaybolması artmış inflamasyonu destekleyen diğer bir bulgu olarak değerlendirildi.

Otoimmün hastalıklarla KGH birlikteliği birkaç mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu olgularda artmış inflamasyon nötrofillerin geç apoptozuna bağlanmış ve bu hastalarda antiinflamatuvar sitokinlerin daha az salgılandığı gösterilmiştir^[14]. Diğer taraftan hayvan modellerinde KGH'li farelerde T lenfositlerin Th1 yönüne kaydığı ve laboratuvar ortamında aspergillus mantarıyla maruziyet sonucu interlekin-17 gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir^[15]. Hastalığın tedavisinde kullanılan interferon gamanın Th1 yönünde hücre gelişimine neden olabileceği düşünülmüş an-

çak yeterli sayıda olgu olmaması nedeniyle bu tür ilaçların uzun süre kullanımının otoimmüniteye kesin yol açıp açmadığı tam olarak belirlenememiştir^[4].

Sonuç olarak, KGH'de artmış enfeksiyonlar ve granülom oluşumunun dışında otoimmün hastalıklar da nadir de olsa görülebilmektedir. Bu hastalarda otoimmünite ile ilişkili semptomlar ilk bulgu olarak karşımıza çıkabileceği için KGH ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Enfeksiyonların dışlanması ve düzenli antiinflamatuar ilaçların kullanılması semptomların kontrol altına alınmasını sağlamaktadır.

TEŞEKKÜR

Dehidrorhodamin testinin çalışılmasında yardımlarından dolayı sayın Dr. Yavuz Köker'e teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Janeway CA, Craig J, Davison M, Doroney W, Gitlin D, Sullivan JC. Hypergamma globulinemia 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. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:170-200.
4. 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.
5. 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.

6. Macedo F, McHugh K, Goldblatt D. Pericardial effusions in two boys with chronic granulomatous disease. *Pediatr Radiol* 1999;29:820-2.
7. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004;114:462-8.
8. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidometrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:649-56.
9. İkincioğulları A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reisli I, Cin S, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr* 2004;46:125-30.
10. Keleş S, Soysal A, Özdemir C, Eifan AO, Bahçeciler N, Bakır M ve ark. İnvaziv aspergilloz enfeksiyonu ve hipogamaglobulinemi ile başvuran kronik granülatöz bir olgu. *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:189-93.
11. Narsipur SS, Shanley PF. IgA nephropathy in a patient with chronic granulomatous disease. *J Nephrol* 2002;15:713-5.
12. Mok GC, Menahem S. Large pericardial effusions of inflammatory origin in childhood. *Cardiol Young* 2003;13:131-6.
13. Mortensen KL, Knudsen JB, Jensen-Fangel S, Stausbol-Gron B, Arendrup MC, Petersen E. Successful management of invasive aspergillosis presenting as pericarditis in an adult patient with chronic granulomatous disease. *Mycoses* 2011;54:e233-6.
14. 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.
15. 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.