

Kronik Granülatöz Hastalık

Chronic Granulomatous Disease

Serkan Filiz, Dilara Fatma Kocacık Uygun, Olcay Yeğın

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji, Alerji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

İletişim adresi:

Dr. Serkan Filiz
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji, Alerji Bilim Dalı, 07058 Kampus, Antalya
Tel: +90 242 - 227 44 00
e-posta: serkanfiliz75@gmail.com

©2013 Turkish Journal of Immunology.
All rights reserved.

doi: 10.5606/tji.2013.180

Geliş tarihi: 05 Aralık 2012
Kabul tarihi: 05 Mart 2013

Kronik granülatöz hastalık (KGH), nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemindeki defektlere bağlı olarak gelişen, tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar ve artmış enflamatuvar yanıtla bağlı granülom oluşumu ile karakterize heterojen, kalıtsal primer bir immün yetmezlik hastalığıdır. Kronik granülatöz hastalık, NADPH oksidaz sistemindeki dört farklı gen yapısındaki mutasyona bağlı gelişir (gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox} ve p67^{phox}). Olguların büyük çoğunluğunda (%65) gp91^{phox} mutasyonu ve X'e bağlı resesif kalıtım mevcuttur. Geri kalanlarda ise, hastalık otozomal resesif kalıtım ile oluşmaktadır. Kronik granülatöz hastalık erken çocukluktan erişkin döneme kadar herhangi bir yaşta görülebilse de genellikle erken çocukluk veya beş yaş altında tekrarlayan enfeksiyonlar ve granülom oluşumu ile tanı konulmaktadır. Akciğer, deri, lenf nodları ve karaciğer enfeksiyon nedeni ile en çok tutulan organlardır. Tanı; tıbbi öykü, klinik bulgular ve solunum patlamasının gerçekleşemediğinin gösterildiği nötrofil fonksiyon testleri ile konulur ve genotiplendirme ile kesinleştirilir. Günümüzde ana tedavi yöntemleri; antibiyotik ve antifungal profilaksi, interferon-gamma profilaksisi, akut enfeksiyonların ve enflamatuvar komplikasyonların tedavisi, hematopoetik kök hücre nakli ve gen tedavisini kapsar. Bu derlemede KGH'nin patogenezi, klinik özellikleri, tanı ve tedavisi ile ilgili bilgiler irdelendi.

Anahtar sözcükler: Kronik granülatöz hastalık; immün yetmezlik; fagositer bozukluk.

Chronic granulomatous disease (CGD) is a genetically heterogeneous primary immunodeficiency which is characterized by recurrent and life-threatening infections resulting from defects in phagocyte nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase system and granuloma formation due to increased inflammatory response. Chronic granulomatous disease is caused by mutations in any of the four structural genes of the NADPH oxidase (gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox}, and p67^{phox}). Most cases (65%) involve mutations in gp91^{phox} and are inherited in an X-linked recessive manner. The remainder are autosomal recessive. Although CGD can be diagnosed at any age from early childhood to adulthood, the majority of the cases are diagnosed as toddlers or young children below five years old due to recurrent infections or granuloma formation. The frequent sites of infection are lung, skin, lymph nodes, and liver. The diagnosis is based on medical history, clinical signs and the neutrophil function test results indicating the absence of respiratory burst and is confirmed by genotyping. Currently, the main treatment modalities are antibiotic and antifungal prophylaxis, interferon-gamma prophylaxis, management of acute infections and inflammatory complications, hemopoietic stem cell transplantation and gene therapy. In this review, the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of CGD were discussed.

Key words: Chronic granulomatous disease; immunodeficiency; phagocytic disorder.

Fagositik hücrelerin solunum patlaması ve süperoksit yapımı için gerekli olan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemindeki defektlere bağlı olarak gelişen bazı bakteri ve mantarlarla tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara, artmış enflamatuvar yanıtla bağlı granülom oluşumu ile karakterize heterojen, kalıtsal primer bir immün yetmezlik hastalığıdır.^[1] İlk olarak Janeway ve ark.^[2] tarafından

1954 yılında tanımlanmasına rağmen tam olarak 1959'da Bridges ve ark.^[3] tarafından "çocukluk çağıının ölümcül granülatöz hastalığı" şeklinde tanımlanmıştır. Son 50 yıl içinde hastalığın moleküler ve klinik özelliklerinin daha iyi tanımlanması, uygun tedavi protokolleri ile bu ürkütücü adlandırmadan vazgeçilmiş ve hastalığın adı "kronik granülatöz hastalık" (KGH) olarak değiştirilmiştir.^[3]

PATOGENEZ

Hücre içine invaze olmuş mikroorganizmalara karşı ani ve hızlı yanıt için doğal immünitinin vazgeçilmez hücreleri fagositik hücrelerdir. Fagositik hücrelerin bir yanıtı olan fagozitoz, fagozomlarda proteolitik yıkım ile süperoksit ve reaktif oksijen ara ürünleri yapımı ile gerçekleşir.^[4] Profesyonel fagositik hücreler olan nötrofil ve monositler uygun şekilde uyarıldıklarında moleküller oksijeni kullanarak fiziksel ve biyokimyasal değişimlere yol açarak solunum patlamasını gerçekleştirir. Fagositik hücrelerde solunum patlaması ve süperoksit yapımı NADPH oksidaz denilen çoklu protein sistemince gerçekleştirilmektedir.^[5]

Fagosit NADPH oksidaz sistemi; gp91^{phox} ve p22^{phox} birleşmesinden oluşmuş heterodimer yapıdaki membran bağımlı sitokrom-b558 ile p67^{phox}, p47^{phox}, p40^{phox} ve Rac 1/2'yi içeren sitozolik komponentlerinden meydana gelmiştir. Fagozitoz sonrası NADPH oksidaz kompleksinin aktivasyonu ile elektronlar NADPH'den oksijene transfer edilerek süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit gibi litik enzimlerin oluşumu hücre içi bakteri ve mantarların öldürülmesi gerçekleşir. Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz enzim sisteminin oksidatif patlama dışında ayrıca elektron pompası olarak işlev görerek, vakuol membran içinde elektron gradienti oluşturmakta, optimal pH'ını ayarlayarak vakuol içinde bulunan proteolitik enzimlerin salınımını ve aktivasyonunu sağlamaktadır.^[4,6,7] Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz enzim kompleksinin bu bileşenlerinin herhangi birisinin eksikliğinde oksidaz aktivitesi engellenir ve KGH oluşumuna neden olur.

GENETİK

Hastalığının NADPH oksidaz sistemindeki beş farklı gendeki (gp91^{phox}, p47^{phox}, p22^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox}) mutasyonlara bağlı iki farklı kalıtım paterni mevcuttur (Tablo 1).^[7-10]

Membran bağımlı gp91^{phox} proteini kodlayan gen olan CYBB (sitokrom b β-altünitesi), X'e bağlı kalıtım nedeniyle erkeklerde KGH'ye yol açar ve olguların %65-70'ini erkekler oluşturur. Geri kalan %30'luk kesimde otozomal resesif kalıtıma bağlı olarak kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görülmektedir.^[11-14] Otozomal resesif form; sitozolde

bulunan p47^{phox}'u kodlayan nötrofil sitozolik faktör-1 (NCF1) geninde ve p67^{phox}'u kodlayan NCF2 geninde kodlanır iken, membran bağımlı diğer bir komponent olan p22^{phox} ise CYBA (sitokrom b α-subunit) geninde kodlanmaktadır.^[13] Nötrofil sitozolik faktör-4 geninde kodlanan sitozolik faktör olan p40^{phox}'daki mutasyona bağlı olarak ciddi enflamatuvar bağırsak hastalığı ve hafif düzeyde bozulmuş solunum patlaması aktivitesi ile karakterize bir hasta tanımlanmıştır.^[15]

Otozomal resesif kalıtım, etnik köken ve ırk açısından benzer sıklıkta görülmekle birlikte X'e bağlı tipteki olguların üçte birinde de-novo mutasyon görülebilmektedir. Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz aktivitesinde p67^{phox} ile etkileşimde ve hücre iskelet yapısında oldukça önemli olan Rac2 eksikliğinde, lökosit adezyon defektine benzer şekilde kemotaksi ve adezyonun bozulduğu, ciddi bakteriyel enfeksiyon, nötrofil ve püü oluşumu olmadan seyreden iki olgu tanımlanmış, KGH'li olgularda bu dört farklı alt grup içinde; delesyon, insersiyon, kesim bölgesi defektleri, 'nonsense', 'missense' ve nadir olmak üzere regülatuvar mutasyonlar tanımlanmıştır.^[7,8]

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde 1:200.000/canlı doğum, İsveç'te 1:450.000/canlı doğum, İsrail Yahudilerinde 1:218.000/canlı doğum iken, İsrail Araplarında 1:111.000/canlı doğum olarak saptanmıştır.^[1] Ülkemizde yapılmış bir insidans çalışması bulunmamaktadır. X'e bağlı kalıtım nedeni ile öncelikli olarak erkeklerde görülmekte birlikte olguların 1/3'ünde de novo mutasyonlara rastlanmaktadır. Sıklık etnik kökenlere bağlı olarak değişmekte, akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda ise otozomal resesif formları daha sık görülmektedir.^[16]

Kronik granülatöz hastalık erken çocukluktan erişkin döneme kadar herhangi bir zamanda görülebilse de tanı, genellikle erken çocukluk döneminde ve beş yaş altında konulmaktadır. Genel olarak X'e bağlı KGH tanısı, p47^{phox}'a göre daha erken yaşta konulmakta ve ciddi enfeksiyonlar daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. p22^{phox} ve p67^{phox} alt grubundaki hastalar ile ilgili geniş katılımlı bir çalışma olmadığı için hangi gruba daha yakın olduğu ile ilgili henüz net bir bilgi bulunmamaktadır.^[6,8]

TABLO 1

Kronik granülatöz hastalığın moleküler ve genetik olarak sınıflandırılması^[13,14,16]

Etkilenen komponent	Kromozom lokalizasyonu	Gen	Geçiş paterni	Sıklık (%)
gp91 ^{phox}	Xp21.1	CYBB	X'e bağlı	70
p22 ^{phox}	16p24	CYBA	Otozomal resesif	5-6
p47 ^{phox}	7q11.23	NCF-1	Otozomal resesif	20
p67 ^{phox}	1q25	NCF-2	Otozomal resesif	5-6

CYBB: Sitokrom b β-subunit; CYBA: Sitokrom b α-altünite; NCF: Nötrofil sitozolik faktör.

KLINİK GÖRÜNÜM

Heterojen bir hastalık olması, farklı genotip ve fenotipik etkileşimler nedeni ile klinik bulgular ve prognoz oldukça değişkenlik göstermek ile birlikte, KGH'li olgularda ortak özellik, infant veya çocukluk döneminden itibaren tekrarlayan ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla karakterize olmalarıdır. Bazı olgulara ise geç çocukluk ya da erken erişkin döneminde tekrarlayan olağandışı enfeksiyonlar ile de tanı konulabilmektedir.^[10] Genel olarak en sık görülen klinik bulgular; enfeksiyonlar, granülomatöz hastalıklar, enflamasyon ve kilo alamama şeklinde görülmektedir.^[1]

Enfeksiyöz komplikasyonlar

Kronik granülomatöz hastalığı olan olgularda uygun antibiyotik ve antifungal profilaksiye rağmen ciddi enfeksiyonlar halen sıklıkla görülmektedir. Tipik enfeksiyonlar pürülan bakteriyel pnömoni, sinüzit, karaciğer apsesi ya da derin doku, kemik gibi dokularda görülen nekrotizan fungal enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir.^[4] Enfeksiyon sıklığı geniş çaplı birçok çalışmada 0.15-0.3/yıl arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^[17] Winkelstein ve ark. nın^[14] 368 KGH'li olguyu içeren çalışmalarında tespit edilen, aynı zamanda Amerika Birleşik Devletleri kayıtlarına göre de en sık görülen enfeksiyonlar; pnömoni, süpüratif adenit, ciltaltı apse, karaciğer apsesi, osteomyelit ve sepsis olarak bildirilmiştir. Olguların %5'inde enflamatuvar lezyonlar nedeni ile tanı konulduğu gözlenmiştir.^[14,18] En sık ölüm nedeni *Aspergillus* ya da *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*)'ya bağlı pnömoni veya sepsis olarak belirtilmiştir. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve *Aspergillus* türleri gibi katalaz üreten mikroorganizmalarla enfeksiyonlar ön planda görülmek ile birlikte *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), *B. cepacia* kompleks ve *Nocardia* türleri de enfeksiyona yol açabilmektedir. Avrupa kayıtlarında bu etkenlere ek olarak *Salmonella*, *Bacille Calmette-Guerin* (*BCG*) ve *Mycobacterium tuberculosis*, enfeksiyon etkeni olarak görülmektedir.^[6] Bakteriyel enfeksiyonlar genellikle ateş ve lökositöz şeklinde semptomatik olmakta iken, fungal enfeksiyonlar asemptomatik olmakta ve rutin tarama sırasında ya da ilerlemiş dönemde ortaya çıkmaktadır.^[19,20]

Bin dokuz yüz seksenlerden sonra trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) tedavisinin rutin profilaksiye alınması ile genel olarak bakteriyel enfeksiyonlar ve stafilokoklara bağlı enfeksiyonların sıklığı azalmıştır. Profilaksi öncesi stafilokoklara bağlı akciğer, cilt ve kemik enfeksiyonları görülür iken, günümüzde karaciğer, lenf nodu ve cilt enfeksiyonları şeklinde görülmektedir. İnfantlarda *S. marcescens*'e bağlı osteomyelit ve yumuşak doku enfeksiyonları görülebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kayıtlarda mikobakteri enfeksiyonlarına bağlı pnömoni görülme sıklığı %6 olarak bildirilir iken, tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde bu oran

daha yüksek olarak bildirilmiştir.^[14,21,22] BCG aşısına bağlı lokal BCGitis oluşabilmek ile beraber nadir olarak diseminasyon görülmektedir. *S. aureus*, *Klebsiella* türleri, *S. marcescens*, *B. cepacia* komplekse ve bazı mantar türlerine bağlı cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları profilaksi öncesine göre azalmış olsa da hala görülebilmektedir. Bakteriyemi nadir görülmek ile birlikte *B. cepacia*, *S. marcescens* ve *Chromobacterium violaceum*'a bağlı olarak görülebilmektedir.^[23]

Fungal enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlardan daha az sıklık ile görülmesine rağmen mortalitenin en önemli nedenini oluşturmaktadır. İtrakonazol profilaksisi, vorikonazol, posakonazol gibi yeni antifungal ajanlar enfeksiyon sıklığını ve mortalite riskini azaltmıştır. *Aspergillus* türleri en sık görülen mantar enfeksiyonları şeklinde ortaya çıkmakta, enfeksiyon fungal patojenin inhalasyonu ile başlamakta, pnömoniye yol açarak kaburga ve omurgaya yayılmakta ve beyne metastaz yapabilmektedir. *Aspergillus nidulans* özellikle yüksek oranda osteomyelit ve mortaliteye yol açabilmektedir.^[14] Bunların yanında yeni tanımlanmış bazı mantar türleri bu hastalıkta görülebilmektedir. *Neosartorya udagawae*, karakteristik olarak KGH'li olgularda kronik, progresif invazif enfeksiyona yol açmakta, *Penicillium piceum* gibi patojen olmayan mantarlar hastalarda akciğerlerde nodüllere ve osteomyelite yol açabilmektedir.^[23] Endemik dimorfik mantar enfeksiyonları olan histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis KGH'li olgularda enfeksiyona neden olmamaktadır. Saman yığını, ölü yaprak gibi ortamların solunması ile *Aspergillus*'a bağlı olarak gelişen yeni tanımlanmış olan "mulch pnömonitis" görülebilmektedir. Bu fenomen; organik maddelerin ve fungusların solunumu ile aniden gelişen nefes darlığı, ateş, radyolojik olarak pulmoner infiltrasyonla karakterize bir hipersensitivite reaksiyonu olup KGH'li olgularda tanı sırasında bile görülebilmektedir.^[8] Kronik granülomatöz hastalığı olan olgularda görülen enfeksiyöz ve enfeksiyöz dışı durumlar ve sorumlu ajanlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Enfeksiyon dışı komplikasyonlar

Enflamatuvar komplikasyonlar

Enfeksiyon hastalıkları dışında KGH'li olguların diğer karakteristik özellikleri granülom ve enflamasyon oluşturmalarıdır. Proenflamatuvar mediatörlerdeki artış ya da anti-enflamatuvar mediatörlerdeki azalmaya bağlı olarak enflamatuvar komplikasyonlar ve otoimmün hastalıklar sıklıkla görülmektedir.^[24]

Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz, normalde apoptozda ve makrofajların apoptotik hücreleri temizlemesinde düzenleyici bir rol üstlenir. Kronik granülomatöz hastalığı olan olgularda azalmış NADPH oksidaz aktivitesine bağlı olarak makrofaj aktivitesi

TABLO 2

Kronik granüloamatöz hastalık olgularda enfeksiyonlar, klinik durumlar ve ilişkili organizmalar^[47]

Enfeksiyonlar	Enfeksiyonların yüzdesi	Hastalık durumları	Olguların yüzdesi	Enfeksiyöz ajanlar	İzole edilenlerin yüzdesi
Pnömoni	70-80	Lenfadenopati	98	<i>Staphylococcus aureus</i>	30-50
Lenfadenit	60-80	hipergamaglobulinemi	60-90	<i>Escherichia coli</i>	5-10
Cilt enfeksiyonları	60-70	Hepatosplenomegali	50-90	<i>Aspergillus</i>	10-20
Hepatik/perihapatik apse	30-40	Splenomegali	60-80	<i>Salmonella</i>	5-10
Osteomyelit	15-30	Kronik hastalık anemisi	Sık	<i>Klebsiella</i>	5-10
Otitis media	15-20	Düşük kilo	70	<i>Burkholderia cepacia</i>	5-10
Konjunktivit	10-20	Kronik ishal	20-60	<i>Staphylococcus epidermis</i>	5
Enterik enfeksiyonlar	5-15	Kısa yapı	50	<i>Serratia marcescens</i>	5-10
İdrar yolu enfeksiyonu	5-15	Gingivitis	50	<i>Enterobacter</i>	3
Sinüzit	<10	Dermatit	35	<i>Streptococcus</i>	4
Renal/perinefritik apse	<10	Koryoretinit	0-35	<i>Proteus</i>	3
Beyin apsisi	<5	Hidronefroz	0-25	<i>Candida albicans</i>	3
Perikardit	<5	Ülseratif stomatit	5-25	<i>Nocardia</i>	2
Menenjit	<5	Pulmonar fibroz	<10	<i>Haemophilus influenzae</i>	1
		özofajit	10	<i>Pneumocystis carinii</i>	<1
		Gastrik, anal daralma	10	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<1
		Granüloamatöz ileokolit	10	<i>Chromobacterium violaceum</i>	<1
		Granüloamatöz sistit	10	<i>Chromobacterium violaceum</i>	<1
		Glomerülonefrit		<i>Francisella philomiragia</i>	<1

değişmekte, antijenlerin ve intraselüler yapıların temizlenme mekanizması bozulmakta, nötrofil göçünde yoğunlaşma ve IL-8, IL-1 β , caspaz ve diğer proenflamatuar sitokinlerin yapımında artışa yol açarak otoimmünitenin tetiklendiği düşünülmektedir.^[25,26] Çok çekirdekli büyük hücrelerden oluşmuş kazeöz olmayan granüloamatöz özellikle beyin, akciğer, karaciğer, dalak ve gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerde oluşmaktadır. Viseral bölge tutulduğunda özellikle gastrik çıkış darlığı ve üreteral obstrüksiyona yol açabilmektedir. Birçok granüloamatöz patojen tespit edilmemekte fakat steroid tedavisine hızlı bir şekilde iyi yanıt alınmaktadır.^[27] Kronik granüloamatöz hastalığı olan olgularda akciğerlerde de bilgisayarlı tomografi (BT)'de difüz infiltrasyonlarla seyreden patojenin gösterilemediği enflamatuar lezyonlar görülmekte ve bazı olgularda hipoksi ve solunum sıkıntısına yol açabilmektedir.

Granüloamatöz gastrointestinal sistemde, karın ağrısı, ishal, kolit, proktit, fistül ve obstrüksiyona yol açabilmektedir. Marciano ve ark.nın^[28] KGH'li 140 olgulu bir çalışmada X'e bağlı olanların %43'ünde ve otozomal resesif geçişli olanların %11'inde semptomatik biyopsi ile ispatlanmış enflamatuar bağırsak hastalığı (EBH) gösterilmiştir. Enflamatuar bağırsak hastalığı, KGH'li olgularda özellikle perirektal alanda görülmekte ve patolojik olarak Crohn hastalığından ayırt edilmesi zor olmaktadır. Enflamatuar bağırsak hastalığı bağırsağa lokalize olup, bağırsak dışı bulgulara rastlanmamaktadır.

Walther ve ark.^[29] olguların %38'inde mesanede granüloamatöz, üreteral obstrüksiyon ve idrar yolu enfeksiyonu şeklinde genitoüriner sistem ile ilgili komplikasyonlar saptamışlardır. Hem sistemik lupus hem de diskoid lupus, KGH'li hastalar ve X'e bağlı kadın taşıyıcılarda rastlanmaktadır. Hastalarda genel nüfusa oranla artmış sıklıkta sarkoidoz, immün trombositopenik purpura (İTP), IgA nefropatisi, juvenil idiyomatik artrit (JIA) gibi otoimmün hastalıklar görülmektedir.^[30,31] Amerika Ulusal Sağlık Raporu'na göre olguların %10'undan fazlasında İBH dışında otoimmünite ile ilgili bulgularının olduğu bildirilmiştir.^[14] Otoimmünite ile ilişki tam olarak belli olmasına karşın enflamatuar komplikasyonlar ile ilişkili bazı genler arasında polimorfizmler öne sürülmüştür (MPO: mannoz bağlayıcı lektin; Fc reseptörleri 2a, 3a ve 3b; TNF- α ; IL-1 reseptörü).^[24]

Hastalarda karaciğer ile ilgili anomaliler de sık görülmektedir. Yüz doksan dört olguyu içeren bir kohortta olguların %73'ünde karaciğer enzimlerinde yükseklik, %25'inde alkalin fosfatazda yükseklik ve %15'inde ilaç ilişkili hepatit tablosuna rastlanmıştır.^[32] Yine bu çalışmada olguların %80'inde portal venopati ile ilişkili splenomegali bildirilmiştir. Karaciğer apsisi ve hepatomegali olguların $\frac{1}{3}$ 'ünde görülmekle birlikte portal hipertansiyon ve trombositopeni, mortalite ilişkili önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^[33]

Koryoretinal lezyonlar özellikle X'e bağlı KGH'li olguların %24'ünde görülmektedir. Bunların büyük

çoğunluğu asemptomatik seyretmek ile birlikte bazı olgularda geniş retinal hasara bağlı körlük gelişebilmektedir.^[34] Tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak bronşektazi, obliteratif bronşiolit ve kronik fibroz gibi kronik solunum yolu hastalıkları sık görülmektedir.^[8] Nörolojik sorunlar; beyin apsesi, santral sinir sisteminde granülomatöz hastalık, leptomeningeal ve fokal beyinde lipit-makrofaj yüklü infiltrasyonlar şeklinde ortaya çıkabilmektedir.^[35,36] Kronik granülomatöz hastalığı olan olgularda büyüme gelişme geriliği ve kilo alamama oldukça sık rastlanmakta, boy uzaması erken erişkinliğe kadar gecikebilmektedir.^[37] Atopik dermatit benzeri hastalık, sistemik ya da derin yerleşimli cilt enfeksiyonları, fasyal granülom, diskoid lupus, seboraik dermatit benzeri hastalık şeklinde cilt bulguları da hastalarda sıklıkla görülebilmektedir.^[38-40]

Diğer klinik tablolar

McLeod sendromu

Kell kan hücre antijen sistemini kodlayan gen, CYBB'ye bağlanarak gp91^{phox} u kodlayan gene yakın bölgede olup Xp21'de kodlanmaktadır. X kromozomunda delesyonu olan olgularda her iki gende (contiguous gen) bozukluğa bağlı olarak X'e bağlı KGH ve McLeod sendromu görülmektedir. Bu sendrom, akan-tositoza bağlı anemi, yükselmiş kreatin fosfarilaz, geç başlangıçlı periferik ve santral sinir sistemi bulguları ile karakterizedir.^[41]

Eş zamanlı görülebilen immün yetmezlikler, KGH'li olguların mevcut hastalığını komplike hale getirmekte ve enfeksiyöz komplikasyonları artırabilmektedir. Kronik granülomatöz hastalığı olan olguların allel varyantlarında görülebilen mannoz bağlayıcı lektin (MBL) eksikliği, otoimmünite ve pulmoner komplikasyonlarla seyretmesine yol açmaktadır. Ayrıca IgA eksikliği ile ilişkili KGH'li olgular da bildirilmiştir.^[42-44]

X'e bağlı taşıyıcılar

X'e bağlı gp91^{phox} mutasyonu taşıyıcılarda X kromozomunun liyonzasyonu (birinin ya da diğerinin X kromozomunun her hücresinde inaktivasyon) bağlı

olarak fagositlerde biri normal, diğerinde bozulmuş olan iki farklı oksidatif patlama paternine yol açmaktadır. Fagositik hücrelerin %10'unun normal oksidatif patlama yapması ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı koruyucu olabildiği için X'e bağlı taşıyıcı olanların birçoğunda klinik iyi seyirli iken, %5-10'un altında oksidatif patlama yapan olgularda hafif-orta şiddetli KGH formları görülebilmektedir.^[2] Heterozigot X'e bağlı kadın taşıyıcılarında diskoid lupus, aftöz stomatit ve fotosensitivite şeklinde farklı klinik tablolar görülebilmektedir.^[45,46]

TANI

Klinik olarak tekrarlayan ciddi, olağan dışı ve KGH'li olgularda görülen organizmalarla enfeksiyon öyküsü olan olgular KGH açısından incelenmeli ve bu olguların nötrofil fonksiyon testleri yapılmalıdır. Ailede KGH öyküsü olan bireyler de neonatal veya postnatal erken dönemde taranmalıdır. Kronik granülomatöz hastalığının patognomonik bir bulgusunun olmamasına rağmen hepatosplenomegali, ishal, anormal yara iyileşmesi olan olgular dikkatle incelenmelidir. Tipik bir laboratuvar bulgusu olmamasına rağmen hastalarda, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı hipergamaglobulinemi, kronik hastalık anemisi, özellikle enfeksiyon dönemlerinde artmış eritrosit sedimentasyon sayısı ve C-reaktif protein görülebilir (KGH tanısı yaklaşım, Tablo 3).^[8,47]

Tanısal testler

Nötrofil oksidatif patlama yanıtını ölçmeye dayanan, süperoksit yapımının ölçüldüğü testlerdir. Bu testler; direkt süperoksit yapımının ölçülmesi, ferri sitokrom c redüksiyon testi, anti-HIV (kemiluminesans yöntemi ile), nitroblue tetrazolium redüksiyon testi (NBT) ve dihidrodamin-123 (DHR) oksidasyon yöntemidir.^[1] Günümüzde DHR-123 yöntemi kolay uygulanabilir olması, X'e bağlı ve otozomal ayırımında yardımcı olması ve çok az sayıda hücre için bile duyarlı olması nedeni ile tercih edilmektedir.^[48,49] Tanısal testler sonucuna göre immünblot ya da moleküler sekans çalışmaları ile doğrulama ve spesifik genotiplendirme yapılmaktadır.

TABLO 3

Kronik granülomatöz hastalığında tanısal yaklaşım ⁽¹⁰⁾	
Klinik bulgular	Ciddi tekrarlayan pulmoner ve hepatik enfeksiyonlar ve apseler <i>B. cepacia</i> , <i>Nocardia</i> ve <i>Aspergillus</i> gibi spesifik etyolojik patojenlerin saptanması Genitoüriner ve gastrointestinal sistemde granülomatöz lezyonlar
Laboratuvar	Anemi, poliklonal hipergamaglobunemi, C-reaktif protein ve sedimentasyon artışı, T ve B lenfosit immünitesinin normal olması
Tanı testleri	NBT, DHR-123
Moleküler testler	İmmünblot ya da akım sitometri Moleküler teknikler (Gen sekans analizi ve alt grup için mutasyon analizi)

Prenatal tanı

Kronik granüloamatöz hastalığı olan aile bireyinin kesin mutasyonu belli ise kordosentez ile alınan fetal kandan genotiplendirme yapılabilenkte ayrıca benzer şekilde fetal kan örneğinden DHR-123 yöntemi ile oksidatif fonksiyonları ölçülerek prenatal bilgilendirme yapılabilir.^[47]

Ayırıcı tanı

Kronik granüloamatöz hastalığında ayırıcı tanıda özellikle KGH'li olgularda gözlenen mikroorganizmalar ile tekrarlayan veya olağan dışı ciddi enfeksiyonlarla karakterize hastalıklar gözden geçirilmelidir. Kistik fibroz, hiper IgE sendromu, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve Crohn hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir.^[47]

TEDAVİ

Kronik granüloamatöz hastalığı tanımlandığı 1950'lerden beri hastalığın prognozunda belirgin şekilde iyileşme saptanmıştır. Tedavinin ana hedefleri;

1. Aşılama ve ajan patojenden kaçınarak enfeksiyonların önlenmesi
2. Antimikrobiyal profilaksi (TMP-SMX, itrakonazol)
3. İmmünmodülatör interferon-gamma (IFN- γ) tedavisi
4. Enfeksiyöz komplikasyonların agresif ve hızlı bir şekilde parenteral antibiyotik tedavisi
5. İnatçı ve tekrarlayan durumlarda cerrahi tedavi.^[47]

Antimikrobiyal profilaksi

Antimikrobiyal profilaksi (TMP-SMX, itrakonazol) ve immüstimulan tedavi olan IFN- γ triadından oluşmaktadır (Tablo 4).^[47] Bu tedavi şeması ile ciddi enfeksiyonlara bağlı mortalite sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir.^[50-52] Trimetoprim-sulfametoksazol, KGH'li olgu-

larda en sık görülen dört ajanı kapsadığı ve kommensal bağırsak mikroflorasına çok az etkisi olduğu için tercih edilmektedir.^[53] Profilaktik olarak 5 mg/kg/gün iki doz olacak şekilde verilmekte, alerjisi olanlar için alternatif olarak dikloksasin, oral sefolosporin ya da flurokilonon tercih edilmektedir.

Akut enfeksiyon durumunda kültür sonuçları çıkana kadar ampirik olarak *S. aureus*, *Burkholderia*, *S. marcescens* ve *Nocardia*'yı içeren oral siprofloksasin ve intravenöz meropenem şeklinde başlanmalıdır. Ek olarak TMP-SMX iki katına çıkarılmalı, pnömoni varlığında vorikonazol antifungal olarak eklenmelidir.^[54]

Azol grubu antifungallerin tedaviye eklenmesi ile KGH'li olgularda fungal enfeksiyonlar ve mortalite sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır. İtrakonazol 13 yaşından küçüklerde 100 mg/gün dozunda, 13 yaşından büyüklerde ise 200 mg/gün dozunda verilmektedir. İtrakonazole dirençli fungal enfeksiyon durumunda vorikonazol ya da posakonazol tedavisi verilebilir.^[54,55]

İmmünmodülatör tedavi (IFN- γ)

İnterferon-gamma, T hücreleri, doğal öldürücü (natural killer-NK) ve NKT hücreleri tarafından üretilen doğal ve adaptif immün yanıtta rol oynayan oldukça önemli bir sitokindir. Konak savunmasında ve immün regülasyonda; antiviral, antimikrobiyal, anti-tümoral özelliği ile etki göstermektedir.^[56] Fagositik hücreler üzerinde pleiotropik etki ile konak savunmasında önemli rol oynar. T hücre farklılaştırma, aktivasyon, homeostazında etkilidir. Dendritik hücreler ve makrofajları stimüle ederek, MHC (major histocompatibility complex; doku uygunluk antijenleri) gösterimin artması, antijen sunumu ve ek-uyarıcı moleküllerin salınımını denetler. Doğal öldürücü hücrelerinin sitotoksik etkilerinde ve hücre-ilişkili yanıtta etkili olup, nötrofillerde; kemokin yapımının artması, adezyon moleküllerinin aktivasyonu, süperoksit yapımının uyarımı ve solunum patlamasında etkili olduğu gösterilmiştir.^[56,57]

Majör makrofaj aktive edici faktör olup *in vivo* ve *in vitro* olarak reaktif oksijen ara ürünleri üretimini

TABLO 4

Kronik granüloamatöz hastalık tedavisi^[10]

Profilaksi tedavisi	
Anti-bakteriyel tedavi	TMP-SMX
Anti-fungal tedavi	İtrakonazol
İmmünmodülatör tedavi	IFN- γ
Enfeksiyonların tedavisi	
Ampirik tedavi	TMP-SMX, fluorokinonlar, antifungal tedavi
Karaciğer apsesi	Cerrahi, IFN- γ
Granülosit transfüzyonu	İrradiye beyaz küre
Kesin tedavi	
Kök hücre nakli	HLA uyumlu akrabadan kordon kanı nakli, öncesinde miyeloablative tedavi
Gen tedavisi	Halen deneysel

TMP: Trimetoprim-sulfametoksazol; SMX: Sulfametoksazol; IFN: İnterferon-gamma; HLA: İnsan lökosit antijeni.

artırdığı ve mikroorganizmaların ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. Kronik granüloamatöz hastalığı olan olgulara verilen IFN- γ tedavisi ile *in vitro* olarak monosit ve granülositlerde superoksit yapımında parsiyel düzelme saptandığı, belirgin bir toksisite göstermeksizin, enfeksiyon sıklığında, hastaneye yatış sıklığında ve yaşam kalitesinde düzelme sağlandığı için tedavi protokollerine yer almaktadır.^[57,58]

Vücut yüzey alanı 0.5 m²'nin üzerindeki çocuklar için doz 50 mcg/m² iken yüzey alanı <0.5 m²'nin altındaki çocuklar için 1.5 mcg/m² şeklinde subkutan olarak haftada üç gün olacak şekilde verilmektedir.

Akut enfeksiyonların tedavisi

Kronik granüloamatöz hastalığı olan olgularda yaşamı tehdit edici enfeksiyonlar her dönem görülebilmektedir. Özellikle mantar enfeksiyonları asemptomatik ya da hafif seyirli başlayabildiği için sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein artışı gizli bir enfeksiyonun başlangıcı konusunda bilgi verebilir. Enfeksiyon etkenini saptamaya yönelik, grafi, ultrason, BT ve manyetik rezonans görüntüleri yapılmalı, spesifik etkene yönelik kültürler alınmalıdır. Pnömoniden şüphe edildiğinde, ampirik olarak bakteri/nocordia için intravenöz TMP-SMX'e ek olarak florokinolon ya da meropenem, mantarlar için vorikonazol başlanmalıdır. Stafilokoka bağlı pnömoni sıklığı azalsa da karaciğer apsesi ve lenfadenitin en önemli nedenidir. Bu durumda cerrahi tedavi önerilmektedir. Genel olarak mantar enfeksiyonları daha yavaş seyirli başlar iken, bakteriyel enfeksiyonlar akut olarak başlamaktadır. Buna rağmen saman benzeri otların inhalasyonu ile ortaya çıkan hipoksinin eşlik ettiği akut fulminan pnömonitis tablosu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Direkt grafi normal olmamasına rağmen BT'de yaygın retikülodüller infiltrasyonlar görülebilmektedir. Hem antifungal hem de steroid tedavisi başlanmalı, enfeksiyon tedavisi kontrol altına alınsa bile steroid tedavisine uzun dönem devam edilmelidir. Yaşamı tehdit edici fungal enfeksiyonlarda granülosit transfüzyonu verilmekle birlikte tekrarlayıcı transfüzyonlar alloimmünizasyona yol açarak hematopoetik kök hücre nakli başarı şansını azaltabilmektedir.^[1,10,23]

Enflamatuvar ve otoimmün komplikasyonların tedavisi

Kronik granüloamatöz hastalığı olan olgularda enflamatuvar ve otoimmün komplikasyonların tedavisi, olguların bağışıklık sisteminde hata olması ve kullanılan ilaçların immünosüpresif tedaviler olmasından dolayı zor olmaktadır. Birçok olgu kortikosteroidlere iyi yanıt verse de tedavi süresi uzayabilmektedir. Steroid dışında sulfasalazin ve azotiopurin tedavisi uygulanabilmekte, infliksimab gibi TNF- α inhibitörleri anti-enflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Artrit ve lupus benzeri sorunlarda metotreksat ve hidroklorokin tedavisi etkili bulunmuştur.^[23]

Küratif tedavi

Kök hücre nakli

Günümüzde KGH'de bilinen kesin tek tedavi seçeneği allojenik kök hücre naklidir. Kronik granüloamatöz hastalığının hematopoetik kök hücre defektinden kaynaklandığı ve %5-10 oranında donör hücresinin hakim olduğu kimerik yapının KGH'li hastalarda enfeksiyonları kontrol edebileceği bildirilmiştir.^[59] Bin dokuz yüz yetmiş üç yılında yapılan ilk hematopoetik kök hücre naklinden beri 99'un üzerinde (kordon kanı dışında) nakil bildirilmiştir. Bu nakillerin %50'si son 10 yıl içerisinde yapılmıştır. Miyeloablative olmayan yöntemlerin uygulanması ile nakil riski azalmış, aktif enfeksiyon döneminde bile nakil yapılabildiği belirtilmiştir. Akraba dışı nakil uygulanmasından günümüze kadar 22'in üzerinde olguya başarı ile nakil yapılmıştır.^[23]

Kronik granüloamatöz hastalığı olan olgularda allojenik kök hücre nakli giderek daha sık uygulanan ve başarı şansının giderek arttığı bir tedavi yöntemi olmaktadır. İki binli yıllar öncesi %85 olan sağkalım, günümüzde akraba dışı donör uygulansa bile %90-95'lere ulaşabilmektedir.^[23]

Hangi hastalara hematopoetik kök hücre yapalım? sorusu sorulduğunda; Kuhns ve ark.^[60] düşük süperoksit yapımına sahip, artmış alkalen fosfataz, karaciğer apsesi öyküsü olan portal hipertansiyona bağlı trombositopeni gelişen olguların erken nakil için aday olgular olduğunu belirtmişlerdir. Nakil sonrası enflamatuvar ve otoimmün komplikasyonların düzelebileceği gösterildiği için, belirgin enflamatuvar ya da otoimmün hastalığı olan olgular da nakil açısından öncelikli olarak değerlendirilmelidir.

Allojenik kök hücre nakli, son yıllarda iyileştirilmiş hazırlayıcı tedavi uygulaması, 'graft versus host' hastalığı (GVHH) profilaksisi, yüksek çözünürlüklü doku grubu uyumu, nakil öncesi ve sonrası tedavilerin düzenlenmesi ile giderek gelişmiş, enfeksiyöz ve enflamasyona bağlı komplikasyonu gelişen KGH'li olgular için uygun ve başarılı bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Buna rağmen uygun dozda immün ablasyon, T hücre depleksyonu derecesi ve GVHH için profilaksi gibi sorular halen devam etmektedir.^[23]

Gen tedavisi

Kronik granüloamatöz hastalıkta kök hücre dışındaki tüm tedavi seçenekleri destekleyici nitelikte olup, küratif değildir ve yaşam boyu devam etmesi gereklidir. Kronik granüloamatöz hastalığının tek gen defektlerine bağlı meydana gelmesi, az miktarda normal fagositin konak savunması için yeterli olup enfeksiyonlara karşı koruyucu olabilmesi ve bunu sağlayabilecek geni düzeltilmiş miyeloid kök hücre engraftmanı elde etmenin mümkün olması nedeni ile gen tedavisi için uygun bir hastalıktır. Normal

gp91^{phox}, p47^{phox} ya da p67^{phox} geni sağlayan retroviral vektörler ile NADPH oksidaz aktivitesi eksik olan hücrelerin tekrardan yapılandırılması sağlanmıştır.^[61,62] Malech ve ark.^[62] p47^{phox} defekti olan beş hastada otolog CD34+ periferik kök hücelere *in vitro* olarak retroviral vektörler ile p47^{phox} cDNA'sı transfer etmiş ve geni düzeltilmiş bu kök hücreler hastaya verilmiştir. Gen nakli yapılarak düzeltilmiş lökositlerin, periferik kandaki lökositlerin %0.004-%0.005'ini oluşturduğu saptanmıştır ve bu değerin de koruyucu aktivite için belirlenen sınırın altında olduğu görülmüştür. Ayrıca düzeltilmiş hücrelerin gen tedavisinin 6. ayından sonra tespit edilemez seviyede olduğu gözlenmiştir. Tüm gelişmelere rağmen gen tedavisinin uzun dönem etkileri ve etkinliği ile ilgili önümüzde yanıtlanmamış halen birçok soru bulunmaktadır. X'e bağlı taşıyıcı KGH'lilerde yapılan çalışmalara göre bu olgularda miyeloid hücrelerin normal oksidaz aktivitesi %3-5 civarında olmakta ve hafif klinikteki KGH'ye yol açarken enfeksiyonlara karşı koruyucu olabilmektedir. Bu yüzden tedavi için, dolaşımdaki nötrofillerinin %100'ünün düzeltilmesi, immün defekti düzeltmek için gerekli olmayabilir. Özellikle inatçı ve tekrarlayan enfeksiyonlu olgularda bu geçici gen tedavisi ile düzeltilmiş hücreler klinik fayda sağlayabilir.^[47]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Holland SM. Chronic granulomatous disease. Clin Rev Allergy Immunol 2010;38:3-10. doi: 10.1007/s12016-009-8136-z.
- Janeway CA, Craig J, Davidson M, Downwy W, Gitlin D, Sullivan JC. Hypergammaglobulinemia associated with severe, recurrent and chronic non-specific infection. Am J Dis Child 1954;88:288-392.
- Bridges RA, Berendes H, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. AMA J Dis Child 1959;97:387-408.
- Stasia MJ, Li XJ. Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. Semin Immunopathol 2008;30:209-35. doi: 10.1007/s00281-008-0121-8.
- Robinson JM. Phagocytic leukocytes and reactive oxygen species. Histochem Cell Biol 2009;131:465-9. doi: 10.1007/s00418-009-0565-5.
- 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.
- de Oliveira-Junior EB, Bustamante J, Newburger PE, Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. Scand J Immunol 2011;73:420-7. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02501.x.
- Wintergest U, Rosenzweig SD, Abinon M, Malech HL, Holland SM, Rezai N. Phagocyte defects. In: Rezai N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, editors. Primary immunodeficiency diseases: definition diagnosis and treatment. Berlin: Springer-Verlag; 2008. p. 143-52.
- Malech HL, Hickstein DD. Genetics, biology and clinical management of myeloid cell primary immune deficiencies: chronic granulomatous disease and leukocyte adhesion deficiency. Curr Opin Hematol 2007;14:29-36.
- Song E, Jaishankar GB, Saleh H, Jithpratuck W, Sahni R, Krishnaswamy G. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. Clin Mol Allergy 2011;9:10. doi: 10.1186/1476-7961-9-10.
- Ariga T, Furuta H, Cho K, Sakiyama Y. Genetic analysis of 13 families with X-linked chronic granulomatous disease reveals a low proportion of sporadic patients and a high proportion of sporadic carriers. Pediatr Res 1998;44:85-92.
- Rae J, Newburger PE, Dinauer MC, Noack D, Hopkins PJ, Kuruto R, et al. X-Linked chronic granulomatous disease: mutations in the CYBB gene encoding the gp91-phox component of respiratory-burst oxidase. Am J Hum Genet 1998;62:1320-31.
- Roos D, de Boer M, Kuribayashi F, Meischl C, Weening RS, Segal AW, et al. Mutations in the X-linked and autosomal recessive forms of chronic granulomatous disease. Blood 1996;87:1663-81.
- Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine (Baltimore) 2000;79:155-69.
- Williams DA, Tao W, Yang F, Kim C, Gu Y, Mansfield P, et al. Dominant negative mutation of the hematopoietic-specific Rho GTPase, Rac2, is associated with a human phagocyte immunodeficiency. Blood 2000;96:1646-54.
- Movahedi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Shahnava N, Jandaghi AB, Farhodi 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.
- 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.
- Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, Gottesman G, Ben-Ari J, Rottem M, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, functional and molecular studies of 38 patients. Clin Immunol 2008;129:103-4.
- Dorman SE, Guide SV, Conville PS, DeCarlo ES, Malech HL, Gallin JI, et al. Nocardia infection in chronic granulomatous disease. Clin Infect Dis 2002;35:390-4.
- Segal BH, DeCarlo ES, Kwon-Chung KJ, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. Aspergillus nidulans infection in chronic granulomatous disease. Medicine (Baltimore) 1998;77:345-54.
- Lau YL, Chan GC, Ha SY, Hui YF, Yuen KY. The role of phagocytic respiratory burst in host defense against Mycobacterium tuberculosis. Clin Infect Dis 1998;26:226-7.
- 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. doi: 10.1097/INF.0b013e31815b494c.
23. Santos PE, Piontelli E, Shea YR, Galluzzo ML, Holland SM, Zelazko ME, et al. *Penicillium piceum* infection: diagnosis and successful treatment in chronic granulomatous disease. *Med Mycol* 2006;44:749-53.
 24. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2008.07.050.
 25. Lekstrom-Himes JA, Kuhns DB, Alvord WG, Gallin JI. Inhibition of human neutrophil IL-8 production by hydrogen peroxide and dysregulation in chronic granulomatous disease. *J Immunol* 2005;174:411-7.
 26. Fadok VA, Bratton DL, Guthrie L, Henson PM. Differential effects of apoptotic versus lysed cells on macrophage production of cytokines: role of proteases. *J Immunol* 2001;166:6847-54.
 27. Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, Zarembler KA, Holland SM, Malech HL. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1319-26; quiz 1327-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.028.
 28. 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.
 29. Walther MM, Malech H, Berman A, Choyke P, Venzon DJ, Linehan WM, et al. The urological manifestations of chronic granulomatous disease. *J Urol* 1992;147:1314-8.
 30. Cale CM, Morton L, Goldblatt D. Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: incidence and autoimmune serology. *Clin Exp Immunol* 2007;148:79-84.
 31. Manzi S, Urbach AH, McCune AB, Altman HA, Kaplan SS, Medsger TA Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a boy with chronic granulomatous disease: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1991;34:101-5.
 32. Hussain N, Feld JJ, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Garcia-Eulate R, Ahlawat S, et al. Hepatic abnormalities in patients with chronic granulomatous disease. *Hepatology* 2007;45:675-83.
 33. Feld JJ, Hussain N, Wright EC, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Ahlawat S, et al. Hepatic involvement and portal hypertension predict mortality in chronic granulomatous disease. *Gastroenterology* 2008;134:1917-26. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.081.
 34. Goldblatt D, Butcher J, Thrasher AJ, Russell-Eggitt I. Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1999;134:780-3.
 35. Walker DH, Okiye G. Chronic granulomatous disease involving the central nervous system. *Pediatr Pathol* 1983;1:159-67.
 36. Riggs JE, Quaglieri FC, Schochet SS Jr, Dove DJ. Pigmented, lipid-laden histiocytes in the central nervous system in chronic granulomatous disease of childhood. *J Child Neurol* 1989;4:61-3.
 37. Buescher ES, Gallin JI. Stature and weight in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1984;104:911-3.
 38. Jung K, Elsner J, Emmendorffer A, Bittrich A, Lohmann-Matthes ML, Roesler J. Severe infectious complications in a girl suffering from atopic dermatitis were found to be due to chronic granulomatous disease. *Acta Derm Venereol* 1993;73:433-6.
 39. Ahmed I. Clinicopathologic challenge. Childhood granulomatous peri-orificial dermatitis with extra-facial lesions. *Int J Dermatol* 2007;46:143-5.
 40. Luis-Montoya P, Sáez-de Ocariz Mdel M, Vega-Memije ME. Chronic granulomatous disease: two members of a single family with different dermatologic manifestations. *Skinmed* 2005;4:320-2.
 41. Marsh WL, Oyen R, Nichols ME, Allen FH Jr. Chronic granulomatous disease and the Kell blood groups. *Br J Haematol* 1975;29:247-62.
 42. Sieber OF Jr, Fulginiti VA. *Pseudomonas cepacia* pneumonia in a child with chronic granulomatous disease and selective IgA deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:519-20.
 43. Gerba WM, Miller DR, Pahwa S, Cunningham-Rundles C, Gupta S. Chronic granulomatous disease and selective IgA deficiency. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982;4:155-60.
 44. Shamsian BS, Mansouri D, Pourpak Z, Rezaei N, Chavoshzadeh Z, Jadali F, et al. Autosomal recessive chronic granulomatous disease, IgA deficiency and refractory autoimmune thrombocytopenia responding to Anti-CD20 monoclonal antibody. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008;7:181-4. doi: 10.1007/ijaa.181184.
 45. Brandrup F, Koch C, Petri M, Schiødt M, Johansen KS. Discoid lupus erythematosus-like lesions and stomatitis in female carriers of X-linked chronic granulomatous disease. *Br J Dermatol* 1981;104:495-505.
 46. Kragballe K, Borregaard N, Brandrup F, Koch C, Staehrjohansen K. Relation of monocyte and neutrophil oxidative metabolism to skin and oral lesions in carriers of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* 1981;43:390-8.
 47. Roos D, Kuijpers TW, Curnette JT. Chronic granulomatous disease. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach*. 2th ed. New York: Oxford University Press; 2007. p. 527-49.
 48. Vowells SJ, Fleisher TA, Sekhsaria S, Alling DW, Maguire TE, Malech HL. Genotype-dependent variability in flow cytometric evaluation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase function in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1996;128:104-7.
 49. 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 Methods* 1995;178:89-97.
 50. Emmendorffer A, Nakamura M, Rothe G, Spiekermann K, Lohmann-Matthes ML, Roesler J. Evaluation of flow cytometric methods for diagnosis of chronic granulomatous disease variants under routine laboratory conditions. *Cytometry* 1994;18:147-55.
 51. Baehner RL, Nathan DG. Quantitative nitroblue tetrazolium test in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1968;278:971-6.
 52. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348:2416-22.
 53. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1990;162:723-6.
 54. Seger RA. Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med* 2010;68:334-40.
 55. Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, Walsh TJ, Malech HL, Holland SM. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:1684-8.
 56. Saha B, Jyothi Prasanna S, Chandrasekar B, Nandi D. Gene

- modulation and immunoregulatory roles of interferon gamma. *Cytokine* 2010;50:1-14. doi: 10.1016/j.cyto.2009.11.021.
57. Miller CH, Maher SG, Young HA. Clinical Use of Interferon-gamma. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1182:69-79. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05069.x.
58. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Barnhart LA, Darnell D, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:692-9.
59. Güngör T, Halter J, Klink A, Junge S, Stumpe KD, Seger R, et al. Successful low toxicity hematopoietic stem cell transplantation for high-risk adult chronic granulomatous disease patients. *Transplantation* 2005;79:1596-606.
60. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2010 ;363:2600-10. doi: 10.1056/NEJMoa1007097.
61. Dinauer MC, Li LL, Björgvinsdóttir H, Ding C, Pech N. Long-term correction of phagocyte NADPH oxidase activity by retroviral-mediated gene transfer in murine X-linked chronic granulomatous disease. *Blood* 1999;94:914-22.
62. Malech HL, Maples PB, Whiting-Theobald N, Linton GF, Sekhsaria S, Vowells SJ, et al. Prolonged production of NADPH oxidase-corrected granulocytes after gene therapy of chronic granulomatous disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:12133-8.