

Kardeş iki olguda kronik granülomatöz hastalık (*)

Müferret ERGÜVEN (**), Nurcan ÖZÜMÜZTOPRAK (***), Murat DEVECİ (***)

SUMMARY

Chronic granulomatous disease in two siblings

Chronic granulomatous disease (CGD), is a rare immune deficiency which has x-linked or autosomal recessive inheritance. Although neutrophils and monocytes have normal phagocytic activity, intracellular killing (bactericide) function is defective. Infections with fungi and catalase-positive bacteria such as staphylococcus aureus is frequent. We present two siblings with CGH diagnosed recent years in our clinic.

Key words: Chronic granulomatous disease, phagocyte function defect, infection

Anahtar kelimeler: Kronik granülomatöz hastalık, fagosit fonksiyon defekti, infeksiyon

Kronik granülomatöz hastalık (KGH) nötrofillerin bakterisid etkisi için gerekli olan oksidatif ürünlerin oluşumunda bozukluk ile karakterize hücrel immün yetersizlik tablosudur. Kalıtım biçimi olguların % 65'inde X'e bağlı, % 35'inde ise otozomal resesiftir (1). Hastalığın sıklığı yaklaşık 1/ 250.000'dir (2) ve erkeklerde kızlara göre dört kat fazla görülmektedir (3).

Hastaların çoğunda iki yaşına kadar kronik ve tekrarlayıcı piyojenik infeksiyon belirtileri ortaya çıkar. İlimli formlarda ise başlangıç adolesan döneme kadar uzayabilir. İnfeksiyonlar, görülme sıklığına göre; pnömoni, dermatit, lenfadenit, karaciğer apseleri, osteomyelit, inatçı ishal, sepsis, menenjit, konjonktivit, perianal apseler ve stomatit olarak sıralanabilir (4). Her organı etkileyen granülom oluşumu hastalık için karakteristiktir. Lenfadenopati hemen her hastada vardır. En sık boyunda insizyon ve drenaj gerektiren tekrarlayıcı lenf nodu büyümeleri şeklinde görülür. Hepatomegali ve splenomegali daha sonra oluşur ve sıklıkla hepatik ve perihepatik apse veya granülom oluşumunun işaretidir (5). En

sık izole edilen mikroorganizmalar katalaz pozitif bakteriler (*olguların % 40'ında S aureus, daha az olarak E coli, Klebsiella, Entorobakter, Serratia, Salmonella ve Pseudomonas*) ve mantarlardır (*olguların % 30'unda Aspergillus*) (4). Tanı, nitroblue tetrazolium testi (NBT) ve akım sitometri kullanılarak konulur. Günümüzde koryonik villus ve fetal kan örneklerinden prenatal tanı konulabilmektedir (6,7). Antimikrobiyal profilaksi, infeksiyonların erken ve agresif tedavisi ile interferon gamma uygulaması, KGH'nin günümüzdeki tedavisinin köşe taşlarını oluşturmaktadır. Kök hücre nakli henüz sınırlı sayıda olguda uygulanan bir tedavi yöntemidir. Gen tedavisi ise in vitro çalışmalar düzeyindedir. Hastalığın prognozu değişken olmakla birlikte, düzenli takip edilen ve profilaksi uygulanan bazı çocuklar özellikle interferon gamma tedavisinin katkısı ile erişkin çağa ulaşabilmektedirler.

Bu yazıda kliniğimizde son yıllarda tanı almış iki KGH olgusu hastalığın nadir görülmesinin yanı sıra iki kardeşte ortaya çıkması nedeniyle sunulmuştur.

OLGULAR

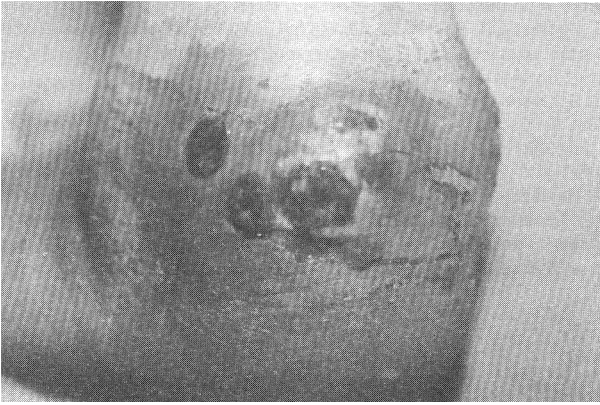
Olgu 1: Başka bir merkezde 5 yıl önce tüberküloz tanısı alan ancak başlanan anti-tbc tedaviyi düzenli kullanmayan 15 yaşındaki kız olgu; üç yıl önce alın, saçlı deri, göz kapağı ve çenede tekrar eden şişlikler oluşması üzerine kliniğimize başvurmuştu. Çenesindeki şişlikten yapılan biyopsi sonucu tüberküloz lenfadenit ile uyumlu gelmiş ve PPD'si 30x25 mm endürasyon gösteren hastaya dörtlü anti-tbc tedavi başlanmıştı. Ancak takiplerine gelmeyen hasta yaklaşık iki yıl önce sağ kalçasında şiddetli ağrı yakınması nedeniyle interne edildi.

Anne ve babası teyze çocukları olan hastanın hayatta ve sağlıklı olan üç kız ile bir erkek kardeşi vardı. Üç yıl önce aileye yapılan tüberküloz taramasında 10 yaşındaki kız kardeşinde de tüberküloz saptanmış ve tedavi başlanmıştı. Hastamızın takibi sırasında bu kız kardeşi fulminan bir pnömoni tablosu ile interne edildi ve iki gün içinde exitus oldu. Olgumuzun fizik

3. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (07-10 Mayıs 2003, İzmir) poster olarak sunulmuştur*; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Şef Dr.**; Asist. Dr.***



Resim 1. Servikal LAP ve biyopsi skarı



Resim 2. Topukta subkutan abseler

muayenesinde boy ve ağırlık 3. persentilin altında idi. Sağ gözkapağı ve sağ frontal scalp bölgesinde yaklaşık 2x2 cm boyutlarında yumuşak kıvamlı kolleksiyonlar ile sağ servikal ve submandibuler bölgede çok sayıda mikrolenfadenopati mevcuttu (Resim 1). Sistem muayenelerinde sağ kalça eklemine ağrı ve hassasiyet dışında özellik yoktu. Kalça ultrasonografisinde artrit saptanmayan ve bunun üzerine çekilen MRG'de sağ femurda osteomyelit tespit edilen hastanın laboratuvar tetkiklerinin CRP ve sedimantasyon yüksekliği göstermesi üzerine tüberküloz osteomyeliti düşünülerek dördüncü anti-tbc tedavi almasına karar verildi. Ancak bu tedaviye rağmen klinik tablosu ağırlaşan olgunun kranial bölgede, sol diz kapağında ve topukta subkutan apseler oluşmaya başladı (Resim 2). Çekilen MRG'de sol tibia ve kalvariya kemiklerde osteomyelit olduğu görüldü. Hastaya yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde kranium, femur, tibia ve skapulada diffüz artmış aktivite tutulumu izlendi. Oluşan apselerden alınan ponksiyon materyalinde Aspergillus üremesi üzerine lipozomal amfoterisin B tedavisi uygulandı. Bu tedavi ile kliniği hızla düzelen ve yeni lezyon oluşmayan hastada immün yetersizlik açısından tetkikler yapıldı ve NBT testi sonucu % 2 bulundu (normal değer: % 10 ve üstü). Kontrolünde de % 0 gelince hastaya KGH tanısı konuldu. Daha sonra profilaksi uygulanan ve takibe alınan hasta iki ay önce ağır bir stafilokoksik menenjit ve buna bağlı hidrosefali tablosunda interne edildi ve tedaviye yanıt veremeyerek kısa sürede exitus oldu.

Olgu 2: Birinci olgumuzun 5 yaşındaki erkek kardeşi de ablası KGH tanısı aldıktan kısa süre sonra sağ yanakta şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünden, bir yaşında iken bir haftadan uzun süren bağırsak infeksiyonları geçirdiği öğrenildi. Ayrıca iki yaşında iken sağ çene altında 6 cm'lik bir kitle oluşmuş ve yapılan biyopside granülomatöz iltihap görülüp ailede var olan tüberküloz öyküsü nedeni ile anti-tbc tedavi başlanmıştı. Fizik muayenesinde ağırlık 25. persentilde, boy 3-10 persentil arasında idi. Sağ submandibuler sert kitle yanında multiple sistemik lenfadenopatileri saptandı. Hastadan istenen NBT testi sonucu % 0 gelince bu hastaya da KGH teşhisi konuldu ve takibe alındı. İzlemi süresince bir kez perianal apse gelişti ve kültürde *S aureus* saptanarak tedavi edildi.

TARTIŞMA

KGH, nadir görülen ve özellikle erkek çocukları etkileyen bir immün yetersizliktir. Hastalığın erkeklerde daha erken yaşlarda belirti verdiği ve daha ağır seyrettiği bildirilmektedir. Kızlarda ise daha hafif formlar görülebilmekte ve tanı adolesan yaşlara kadar gecikebilmektedir. Benzer şekilde olgularımızdan kız olanı bize 12 yaşında başvurmuş, erkek kardeşte ise hastalık daha erken yaşta belirti vermişti. X'e bağlı geçen formlarda taşıyıcıların fagositlerinin yaklaşık yarısı etkilenmekte diğer yarısı ise NBT'ü normal olarak indirgeyebilmektedir. Otozomal resesif formlarda hasta çocukların ebeveynlerinin NBT testi sonuçları normaldir. Bizim olgularımızın anesine taşıyıcı olabileceği düşünülerek NBT testi yapıldı ve normal sonuç elde edildi. Ayrıca ilk olgumuzun hastanede yattığı süre içerisinde fulminan pnömoni tablosu ile 48 saat içinde kaybedilen kız kardeşte de KGH ve buna bağlı muhtemel aspergillus pnömonisi düşünülmektedir. Çeşitli serilerde aynı aileden KGH olguları ve bunların öykülerinde çocukluk döneminde ağır infeksiyonlar ile kardeş ölümleri bildirilmiştir (4,8).

Winkelstein ve ark.'nın 368 hastalık geniş serilerinde KGH'lı olgularda en sık görülen infeksiyon pnömoni (% 79), ikinci sıklıkta ise süpüratif adenit (% 53) olarak bildirilmiştir. Erkek olan hastamız da bize süpüratif, tekrarlayıcı lenfadenopatilerle başvurmuştu. Osteomyelit bu seride % 25 ile beşinci sırada yer almakta ve en sık etken olarak *Serratia* bildirilmektedir (2). Bizim ilk olgumuzda kranial kemikler dahil tüm vücut kemiklerinde aspergillus osteomyeliti saptandı. Hastalığın sık rastlanan laboratuvar bulguları lökositoz, kronik hastalıkla uyumlu anemi, akut faz reaktanlarında yükselme olarak sıralanabilir. Martin-Mateos ve ark.'nın bildirdiğine göre, infeksiyonsuz dönemlerde bile gammaglobulin düzeyleri yüksek seyretmektedir (4). Olgularımızda da buna uygun olarak hipergammaglobulinemi saptandı.

Hastalığın tanısı NBT testi ile konulabilmektedir. Normal lökositler % 70-90 NBT pozitifliği gösterir. Hasta çocuklarda ise stimülasyonlu NBT testi ile bile pozitiflik % 10'dan azdır. Bizim olgularımızın her ikisinde de NBT testine % 0 yanıt alındı. Bu hastalarda karaciğer, dalak ve kemik sintigrafilerinin yapılması apse oluşumu ve osteomyelitin saptanması açısından önerilmektedir. Lenf nodu biyopsileri klasik granülatöz iltihabı göstermektedir. Her iki hastamızda da lenf nodu biyopsileri granülatöz iltihap ile uyumlu olup daha önce tüberküloz tanısı almışlardı.

Tedavide aktif infeksiyon süresince etken üretilebiliyorsa antibiyograma uygun antibiyotik tedavisi hızla uygulanmalıdır. Etken üretilemeyen olgularda ise katalaz pozitif bakteriler ve mantarlara yönelik agresif tedavi başlanmalıdır. Son 20 yılda kronik KGH'nın prognozunda iyileşme sağlanmıştır. Olgularda tahmini yaşam süresi 20-25 yıldır. Yıllık mortalite oranı % 2-3'tür.

Sonuç olarak; açıklanamayan tekrarlayıcı süpüratif lenfadenopati ve osteomyeliti olan, infeksiyöz ajan olarak katalaz pozitif bakteriler ve aspergillus gibi mantarlar

izole edilen çocuklarda kronik granülatöz hastalık akla gelmelidir. Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde hastaların kardeşleri de taranmalı ve genetik danışma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Johnston RB, Neqman SL: Chronic granulomatous disease. Pediatr Clin North Am 24:365-71, 1977.
2. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al: Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine (Baltimore) 79(3):155-69, 2000.
3. Ross D: The genetic basis of chronic granulomatous disease. Immunol Rev 138:121-57, 1994.
4. Mateos Martin MA, Alvero M, Giner T, Plaza AM, Sierra JI, Munoz-Lopez F: Chronic granulomatous disease: six new cases. Allergo et immunopathol 26(5):241-49, 1998.
5. Forrest CB, Forehand JR, Axtell RA et al: Clinical features and current management of chronic granulomatous disease. Hematol Oncol Clin North Am 2:253, 1998.
6. Atkinson TP, Bonitatibus GM, Berkow RL: Chronic granulomatous disease in two children with recurrent infections: family studies using dihydrorhodamine based flow cytometry. J Pediatr 130:448-91, 1997.
7. Newburger PE, Kohen HJ, Rotchild SB, et al: Prenatal diagnosis of chronic granulomatous disease. N Engl J Med 300:178-80, 1979.
8. Barbouche MR, Sghiri R, Mellouli F, et al: Chronic granulomatous disease. 14 cases. Presse MED 28(37):2034-6, 1999.