

Erişkinlikte Tanısı Konulan Kronik Granülomatöz Hastalık

Chronic Granulomatous Disease Diagnosed in Adulthood

Faruk Karakeçili,¹ Hicran Akın,¹ Murat Pekgöz,² Reşit Mısıtık,³ Haluk Barboros Oral,⁴ Halis Akalın³

¹Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan,
Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji
Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

İletişim adresi:

Dr. Faruk Karakeçili
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 24100
Erzincan, Türkiye
Tel: +90 446 - 212 22 11
e-posta: drfarukkarakecili@hotmail.com

©2015 Turkish Journal of Immunology.
All rights reserved.

doi: 10.5606/tji.2015.442

Geliş tarihi: 30 Eylül 2015
Kabul tarihi: 23 Kasım 2015

ÖZ

Kronik granülomatöz hastalık (KGH) nadir görülen, genetik olarak heterojen geçişli ve hayatı tehdit edebilecek ciddi enfeksiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Hastalık nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADF) oksidaz sistemindeki defektlere bağlı olarak gelişir. Tekrarlayan enfeksiyonlara ve artmış enflamatuvar yanıtı bağlı granülom oluşumu ile karakterizedir. Akciğer, deri, lenf nodları ve karaciğer en çok tutulan organlardır. Nitroblue tetrazolium testi (NBT) taramada en sık kullanılan testtir. Bu yazıda erişkin yaşta tanısı konulan, tekrarlayan karaciğer ve akciğer apseleri olan bir kronik granülomatöz hastalık olgusu literatür eşliğinde sunuldu. Yirmi iki yaşında erkek hasta iki haftadır devam eden yüksek ateş ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın KGH açısından aile öyküsü alınarak NBT yapıldı. Hastanın NBT sonucu iki kez negatif (%0) idi. Hastaya ampirik seftriakson ve metronidazol tedavisi verildi. Yapılan incelemeler sonucunda KGH tanısı konulan hastaya apse drenajı yapılması planlandı. Ateş yanıtı alınan ve laboratuvar değerleri düzelen hasta trimetoprim/sulfametoksazol ve itraconazol profilaksisi ile poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Bu olgu, akraba evliliğinin ve kalıtsal hastalıkların sık görüldüğü ülkemizde KGH'nin nadir de olsa erişkinlikte tanı alabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Kronik; granülomatöz hastalık; enfeksiyon; karaciğer apsesi.

ABSTRACT

Chronic granulomatous disease (CGD) is a rare, genetically heterogeneous disease characterized by severe infections that can be life threatening. The disease develops due to defects in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase system. It is characterized by granuloma formation depending on recurrent infections and increased inflammatory response. Lung, skin, lymph nodes, and liver are the most involved organs. Nitroblue tetrazolium test (NBT) is the most frequently used test in screening. In this article, a chronic granulomatous disease case diagnosed in adulthood and having recurrent liver and lung abscesses is reported in light of the literature. A 22-year-old male patient was admitted to our polyclinic with high fever for two weeks. Patient's family history was received in terms of CGD and NBT was carried out. Patient's NBT result was negative (0%) twice. The patient was administered empiric ceftriaxone and metronidazole treatment. Abscess drainage was planned for the patient diagnosed as CGD as a result of the analyses. The patient who developed fever response and whose laboratory values improved was discharged proposing polyclinic control with trimethoprim/sulfamethoxazole and itraconazole prophylaxis. This case indicates that, although rarely, CGD might be diagnosed in adulthood in our country where consanguineous marriage and hereditary diseases are common.

Keywords: Chronic; granulomatous disease; infection; liver abscess.

Kronik granülomatöz hastalık (KGH) oldukça nadir görülen, genetik olarak heterojen geçişli ve hayatı tehdit edebilecek kadar ciddi enfeksiyonlar ile karakterize bir hastalıktır. İlk defa 1954 yılında Janeway ve ark.^[1] tarafından tanımlanmıştır. Yaklaşık 1/500.000 insidans ile görülen, %70 X'e bağlı geçiş gösteren immün yetmezlik

durumudur. Kronik granülomatöz hastalıkta nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzim defekti söz konusudur. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz süperoksit radikallerinin oluşumunu ve hücre içinde solunumsal patlamanın (respiratory burst) meydana gelmesini sağlayan enzimdir. Nikotinamid

adenin dinükleotid fosfat oksidaz; membran (gp91phox ve p22phox) ve sitoplazmik protein (p47phox, p67phox, p40phox ve rac) komplekslerinden oluşur.^[2] Fagositik hücreler, yabancı madde veya mikroorganizmaya bağlandıktan sonra bunları G proteini ile hücre içine alırlar. Hücre içinde fosfolipaz ve protein kinazın katıldığı reaksiyonlar sonucu NADPH oksidazın sitoplazmadaki dört proteini fosforilize olur ve membrana doğru harekete geçerek buradaki iki protein ile birleşir. Böylece NADPH oksidaz aktifleşmiş olur. Sonrasında moleküller oksijeni hidrojen peroksit, hipoklorik asit gibi radikallere çevirir. Kronik granümatöz hastalıkta olguların %65'inde gp91phox mutasyonu görülmektedir.^[3,4] Nitroblue tetrazolium testi (NBT) KGH taramasında sık kullanılan ve süperoksit yapımını ölçen bir yöntemdir. Bunun dışında kemilüminesans, hücre akım sitometrisi, dihidrorodamin testi diğer kullanılabilir testlerdendir.^[5]

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.^[3] Ülkemizde yapılmış bir insidans çalışması bulunmamaktadır.

Heterojen bir hastalık olması, farklı genotip ve fenotipik etkileşimler nedeni ile klinik bulgular ve prognoz oldukça değişkenlik göstermekle birlikte, KGH'li olgularda ortak özellik, infant veya çocukluk döneminden itibaren tekrarlayan ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile karakterize olmalarıdır.^[6]

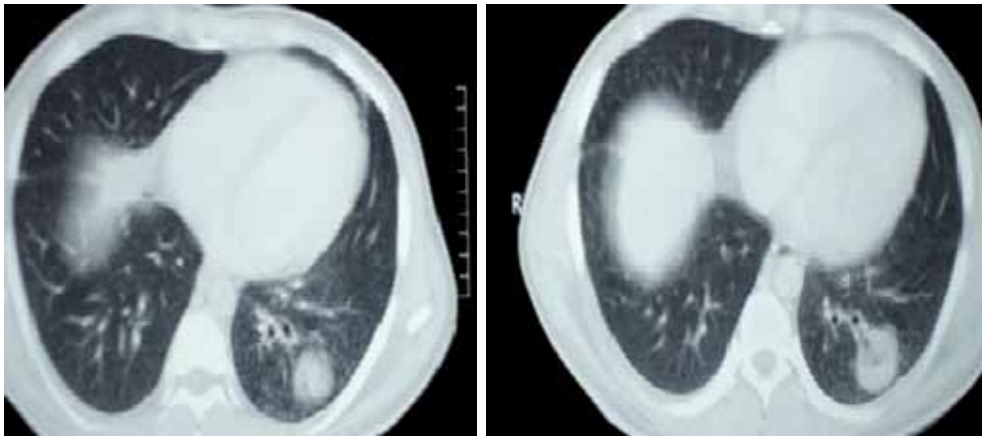
Bu çalışmada daha önce ampiyem ve karaciğer apsesi nedeni ile tedavi gören, karaciğer ve akciğer apsesi nüksü gözlenen ve ilk kez tarafımızca KGH tanısı konulan bir olgu literatür eşliğinde sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

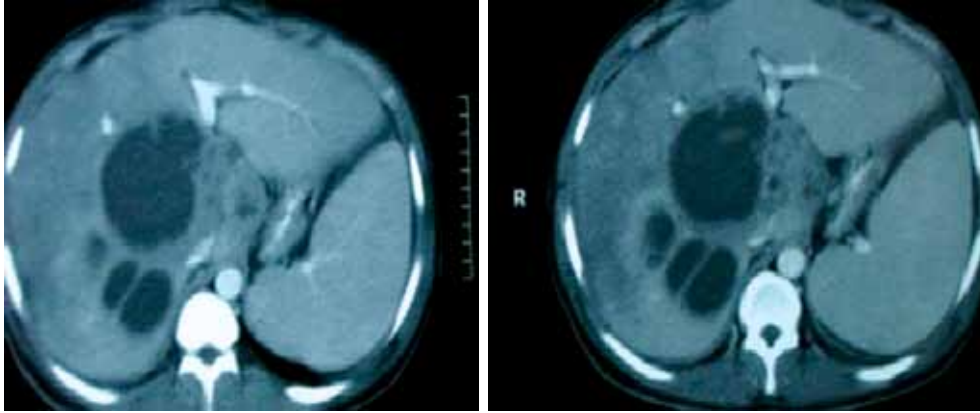
Yirmi iki yaşında erkek hasta, iki haftadır devam eden yüksek ateş ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden daha önce farklı zamanlarda (2001 ve 2005 yıllarında) iki kez karaciğer apsesi saptandığı, 2005 yılında apse drenajı yapıldığı, ayrıca 2003 yılında sağ akciğerde ampiyem tespit edilip ameliyat edildiği öğrenildi. Hasta ileri inceleme ve tedavi amacı ile kliniğimize yatırıldı.

Fizik muayenesinde; Genel durumu orta-iyi, şuuru açık, oryante-koopere idi. Ateş: 39.2 °C, tansiyon: 110/70 mmHg, nabız dakika sayısı: 96 idi. Sistem muayenesinde solunum sistemi: sol akciğer bazalde ralleri mevcuttu. Batın muayenesinde; defans ve rebound yoktu, karaciğer palpabl değildi, derin palpasyonda sağ üst kadranda ağrı vardı. Dalak kaburga altında palpabl ve traube kapalı olarak saptandı. Diğer sistem muayeneleri normal idi.

Laboratuvar incelemelerinde; lökosit: 19.980/mm³, diğer hemogram bulguları ve kan biyokimyası normal; C-reaktif protein: 18.1 mg/dL, sedimentasyon: 105 mm/saat idi. Tüberküloz açısından anlamlı bir bulgu saptanmadı. Balgam, idrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. İmmünoglobulin G (IgG): 2170 mg/dL (700-1600), IgA: 347 mg/dL (70-400), IgM: 214 mg/dL (40-230) idi. Nitroblue tetrazolium testi iki kez negatif olarak (%0) tespit edildi. Radyolojik görüntüleme; sol akciğer alt lob posterobazal düzeyde 3.5x3.5 cm çapında kalın duvarlı kaviter lezyon ile sol akciğerde yaygın olarak ve sağ akciğerde orta lob lateral segmentte "tree in bud" görünümü saptandı (Şekil 1). Karaciğerde en büyüğü 7x8x8 cm boyutunda olan sağ lob anterior segmentin tamamını dolduran ve posterior segmentte medial yerleşim gösteren birden çok apse ile uyumlu lezyonlar tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 1. Olgunun toraks bilgisayarlı tomografisinde sol akciğer alt lob posterobazal düzeyde 3.5x3.5 cm çapında kalın duvarlı kaviter lezyon ile sol akciğerde yaygın olarak ve sağ akciğerde orta lob lateral segmentte "tree in bud" görünümü.



Şekil 2. Olgunun abdominopelvik bilgisayarlı tomografisinde karaciğerde en büyüğü 7x8x8 cm boyutunda olan sağ lob anterior segmentin tamamını dolduran ve posterior segmentte medial yerleşim gösteren multipl apse ile uyumlu lezyonlar.

Hastanın aile öyküsü KGH açısından detaylı şekilde sorgulanınca soy geçmişinde; anne-baba arasında akrabalık olduğu, üç kardeşinin (2 erkek, 1 kız) küçük yaşlarda pnömöni nedeni ile öldüğü öğrenildi. Aile bireylerine NBT taraması yapıldı. Annede NBT %80 (kontrol %100), babada %100 (kontrol %100), iki kız kardeşinde sırası ile %99 ve %100 (kontroller %100) tespit edildi.

Hastaya ampirik seftriakson ve metronidazol tedavisi verildi. Yapılan incelemeler sonucunda KGH tanısı konulan hastaya apse drenajı yapılması planlandı. Hasta trimetoprim/sulfametoksazol ve itrakonazol profilaksisi ile poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Ayrıca hasta genetik danışmanlık merkezine yönlendirildi.

TARTIŞMA

Kronik granülomatöz hastalık; fagositik hücrelerin solunum patlaması ve süperoksit yapımı için gerekli olan NADPH oksidaz sistemindeki defektlere bağlı olarak gelişen bazı bakteri ve mantarlar ile tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara, artmış enflamatuvar yanıtı bağlı granülom oluşumu ile karakterize heterojen, kalıtsal primer bir immün yetmezlik hastalığıdır.^[6]

Bu hastalıkta semptomlar genellikle bir yaş öncesinde başlamaktadır. Hastalığın erken tanısı, akut enfeksiyonların tedavisi ve profilaktik antibiyotik verilmesi morbidite ve mortalite açısından oldukça önemlidir. Önceleri erken yaşta mortalite oranı oldukça yüksek iken günümüzde hastalığın daha iyi tanınması, erken tanı konulması ve iyi profilaksi rejimleri ile hastaların yaşam süresi uzamıştır.^[5]

Kronik granülomatöz hastalıkta katalaz pozitif bakteriler ve aspergilloz gibi mantar enfeksiyonları sık görülür. Akciğer enfeksiyonları, osteomyelit, süpuratif lenfadenit, ülserle cilt lezyonları, karaciğer apsesi, sepsis gibi çeşitli klinik tablolar oluşturabilmektedir. Ayrıca kronik enfla-

masyon ve granülomlardan dolayı enfeksiyon dışı komplikasyonlar (hepatosplenomegali, granülomatöz ileokolit, korioretinit, kronik ishal vb.) sık görülebilir.^[7,8]

Mouy ve ark.^[9] 16 yıllık süreçte takip ettikleri 48 KGH'li hastanın 14'ünde karaciğer apsesi geliştiğini bildirmişlerdir. Bu olguların dokuzunda ameliyat gerekmiş, beşinde perkütan drenaj ile tedavi sağlanmıştı. Yapılan bir başka çalışmada 156 KGH'li olgu serisinde karaciğer apse insidansı %16 olarak bildirilmiştir.^[10] Çok merkezli bir çalışmada Johnston ve Newman^[11] 168 KGH'li olgunun 69'unda karaciğer apsesi geliştiğini bildirmiş ve tedavide cerrahi drenaj ile birlikte uzun süreli antibiyoterapiyi vurgulamışlardır. Pek çok çalışmada karaciğer absesinde ilk tedavi yöntemi olarak cerrahi drenaj ile birlikte uzun süreli antibiyoterapi vurgulanmaktadır.^[12,13]

Kronik granülomatöz hastalığı olan olgularda olduğu gibi olağan dışı mikroorganizmalarla ciddi enfeksiyon öyküsü olan, klinik olarak sık tekrarlayan olgular KGH açısından incelenmeli ve bu olguların nötrofil fonksiyon testleri yapılmalıdır. Ailede KGH öyküsü olan bireyler de neonatal veya postnatal erken dönemde hastalık açısından taranmalıdır.^[6] Kronik granülomatöz hastalık taramasında NBT testi sık kullanılan bir yöntemdir.^[5] Bizim hastamızın daha önce farklı merkezlerde takip ve tedavisi düzenlenmiş, ancak hastada KGH tanısı düşünülmemiş ve bu yönden incelenmemiştir. Tarafımıza ilk kez başvuran hastada tekrarlayan karaciğer ve akciğer apselerinin olması, ailede anne-baba arasında akrabalık ve üç kardeşinin küçük yaşlarda pnömöni nedeni ile kaybedilme öyküsü bize KGH'yi düşündürdü. Nitroblue tetrazolium testi hastamızda iki kez tekrarlandı ve %0 saptandı. Bunun üzerine aile taraması yapıldı ve annede %80 tespit edildi. Bu da otozomal resesif geçişi desteklemekte idi. Ayrıca hastanın erken yaşta ölen kardeşlerinde de muhtemelen KGH olabileceği düşünüldü.

Kronik granülatöz hastalık akut enfeksiyonlarda etkene yönelik antibiyoterapi gerekir iken, profilaktik olarak trimetoprim/sulfametoksazol ve itrakonazol kullanılabilmektedir. Yine profilaktik olarak interferon-gama kullanımının enfeksiyon sıklığı ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir.^[14]

Kronik granülatöz hastalıkta en sık pnömoni, ikinci sıklıkta apse (hepatik, akciğer, perianal) görülmektedir.^[14] Olgumuzda olduğu gibi özellikle tekrarlayan karaciğer ve akciğer apseleri saptanan her olgu KGH açısından araştırılmalıdır.

Sonuç olarak olgumuzun tanı yaşı literatürde bildirilenden oldukça büyük idi. Bu olgu ışığında akraba evliliğinin ve kalıtsal hastalıkların sık görüldüğü ülkemizde KGH'nin nadir de olsa erişkin yaşta da tanı alabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca hekimlerin bilgi ve deneyiminin artması ile hastalık kalıcı sekeller oluşturmadan kontrol altına alınabilir ve sağkalm süresi uzatılabilir.

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

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. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:3-10.
4. Hanoglu D, Ozgür TT, Ayvaz D, Köker MY, Sanal O. Chronic granulomatous disease presenting with hypogammaglobulinemia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:310-2.
5. Macedo F, McHugh K, Goldblatt D. Pericardial effusions in two boys with chronic granulomatous disease. *Pediatr Radiol* 1999;29:820-2.
6. Filiz S, Kocacık Uygun DF, Yeğın O. Chronic granulomatous disease. *Turk J Immunol* 2013;1:22-31.
7. Mortensen KL, Knudsen JB, Jensen-Fangel S, Stausbøl-Grøn B, Arendrup MC, Petersen E. Successful management of invasive aspergillosis presenting as pericarditis in an adult patient with chronic granulomatous disease. *Mycoses* 2011;54:233-6.
8. 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.
9. 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.
10. Lublin M, Bartlett DL, Danforth DN, Kauffman H, Gallin JI, Malech HL, et al. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Ann Surg* 2002;235:383-91.
11. Johnston RB, Newman SL. Chronic granulomatous disease. *Pediatr Clin North Am* 1977;24:365-76.
12. Branum GD, Tyson GS, Branum MA, Meyers WC. Hepatic abscess. Changes in etiology, diagnosis, and management. *Ann Surg* 1990;212:655-62.
13. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, Osterman FA Jr, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. *Ann Surg* 1996;223:600-7.
14. 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.