

KRONİK GRANÜLOMATOZ HASTALIK: BİR OLGU SUNUMU

Özden ANAL*, Güven PAŞAOĞLU*, Nur ÇABUK*, Murat DUMAN*, Zeynep GÜLAY**,
Aydanur KARGI***, Salih KAVUKÇU*, Ayşe ERBAY*, Nur OLGUN*, Gülersu İRKEN*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı***

ÖZET

Kronik granülatöz hastalık tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonların birçok organda görüldüğü; bütün sistemlerde granülatöz lezyonlarla karakterize, genetik geçişli ve hayatı tehdit eden hastalıktır. Burada kist hidatik ve diafragma hernisi ön tanılarıyla daha önce opere edilmiş, kafa içinde ve akciğerde aspergillus abseleri, plörezi, yaygın tüberkülozis ile birlikte göz ve deri enfeksiyonları bulunan kronik granülatöz hastalıklı bir olgu sunulmaktadır. Anahtar sözcükler: kronik granülatöz hastalık

SUMMARY

Chronic granulomatous disease is a life-threatening, genetic disease characterized by granulomatous lesions in many systems. The disease often presents with recurrent bacterial and fungal infections in several organs. Here we present a chronic granulomatous disease patient with aspergillus abscesses in the lungs and head, pleuresy, disseminated tuberculosis along with eye and skin infections. The patient had previously been operated with diagnosis of hydatid cyst and diaphragmatic hernia. Key words: chronic granulomatous disease

Kronik granülatöz hastalık (KGH); tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonların en sık lenf nodu, deri, yumuşak doku, akciğer, karaciğer, kemik ve nadiren de beyinde görüldüğü; bütün sistemlerde granülatöz lezyonlarla karakterize, genetik geçişli ve hayatı tehdit eden hastalıktır (1). KGH fagositer sistemin fonksiyonel bir bozukluğu olup, mikroorganizmaların oksidatif yol ile öldürülmelerini sağlayan "respiratory burst oxydase" tarafından üretilen süperoksit radikallerinin nötrofil, monosit, makrofaj ve eozinofillerdeki yokluğu ile karakterizedir (2). Ortalama 1/500000 sıklığında görülmekte olup, çoğunlukla X'e bağlı resesif geçerek erkekleri etkilemektedir, fakat hastalığın otozomal resesif geçebildiği de belirtilmiştir (3).

OLGU

4 yaşındaki erkek hasta, ateş, baş ağrısı, başında ve gözünde şişlikler, vücudunda yaralar nedeniyle başvurdu. Hastanın 6 aylıktan beri önce inguinal bölgede başlayıp 2-3 ay ara ile boynunda ve extremitelerinde benzer granülatöz abselerinin birkaç cm. büyüklüğe ulaşip ardından irin boşalarak direne olduğu, bu nedenle birçok antibiyotik kullanıldığı; 1 yaşından beri büyüme ve gelişmesinin yaşatlarından geri kaldığı, bir sene önce karnında şişlik farkedilmesi

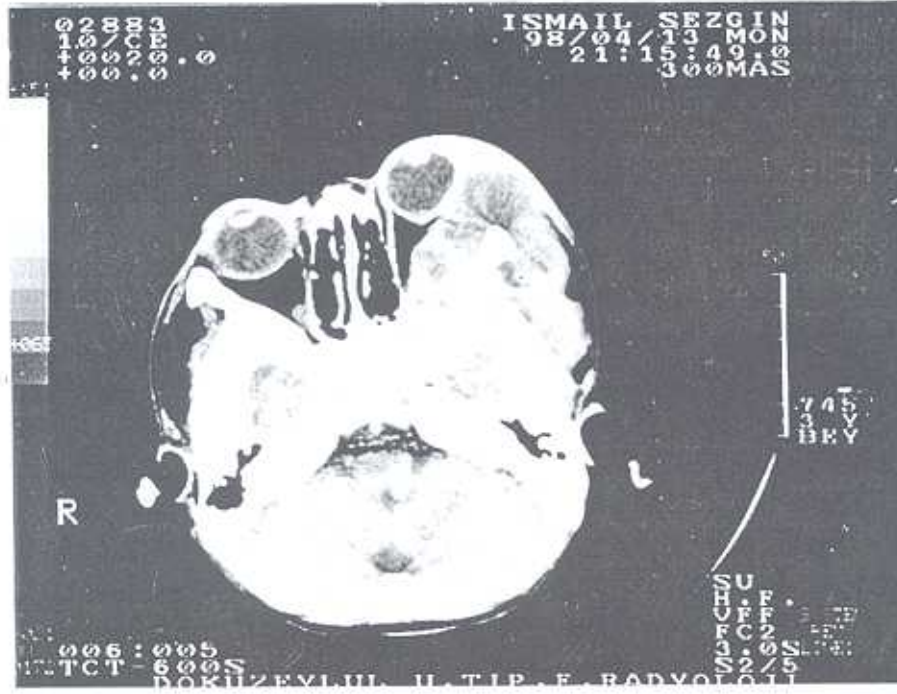
üzerine başvurdukları sağlık kuruluşunda birer ay ara ile kist hidatik ve diafragma hernisi ön tanılarıyla opere edildiği öğrenildi, ancak ayrıntılı epikriz elde edilemedi. Operasyon sonrasında insizyon skarlarından aralıklı olarak pürülan akıntı geldiği, 5 ay önce de tüberkülin testi negatif iken akciğer grafisindeki bulgular nedeniyle antitüberküloz (izoniazid, rifampisin) tedavi başlandığı; başvurusundan 15 gün önce de ateş, baş ağrısı, sol gözünde dışarı itilme ile birlikte pürülan akıntı ve kafasında birkaç cm.büyüklüğe ulaşan şişlikler olduğu belirtildi. Öz ve soy geçmişinde; 9 yaşında sağlıklı bir kızkardeşi olup, akrabalarında benzer şikayetleri olan kimsenin bulunmadığı öğrenildi. Fizik bakısında, vücut ağırlığı ve boyu 3 persantilin altında, ateş 38°C (aksiller), nabız:130/dk (ritmik), genel durum kötü, malnütre ve soluk görünümde, huzursuz ve uykuya meyilli idi. Sağ gözde pürülan akıntı ile sağ temporal kemikte gözü dışarı iten bir kısmı palpe edilen kitle, sol frontal kemikte 3x3 cm, sağ parietal kemikte 2x3 cm boyutlarında granülatöz abseler, sağ göğüs duvarı ve sol epigastriumda önceki operasyon skarlarına ait yerlerde pyodermiler bulunmaktaydı. İki taraflı servikal ve inguinal mikrolenfadenopati, vücutta yaygın

geçirilmiş pyodermilere ikincil çok sayıda skar izleri, gingivitis, kalpte de 1/6 dereceden sistolik üfürüm saptandı (Şekil 1). Hastanın karaciğeri midklavikuler hatta 5 cm, dalağı 6 cm ele gelmekte olup diğer sistem muayeneleri olağandı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde, hemoglobin: 7.6 g/dl, lökosit: 17500 /mm³, trombosit: 490000/mm³ idi. Periferik yaymasında polimorf nüveli lökosit hakimiyeti ile birlikte trombositoz görülmesi ve eritrosit morfolojisi kronik hastalık anemisi ile uyumlu bulundu. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile birlikte serum elektrolitleri normal sınırlar içindeydi. Göz ve yara sürüntülerinde koagülaz negatif, oksasiline dirençli vankomisine duyarlı *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), kan kültüründe *Agrobacterium* spp, kranial ve akciğerde bulunan abse materyallerinin kültüründe *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) üredi. Mide açlık suyu ile birlikte, iki kez elde edilen intrakranial materyallerin "polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)" ile incelemesinde *Mycobacterium tuberculosis* basilli pozitif ve tekrarlanan tüberkülin testi 5x5 mm bulundu.

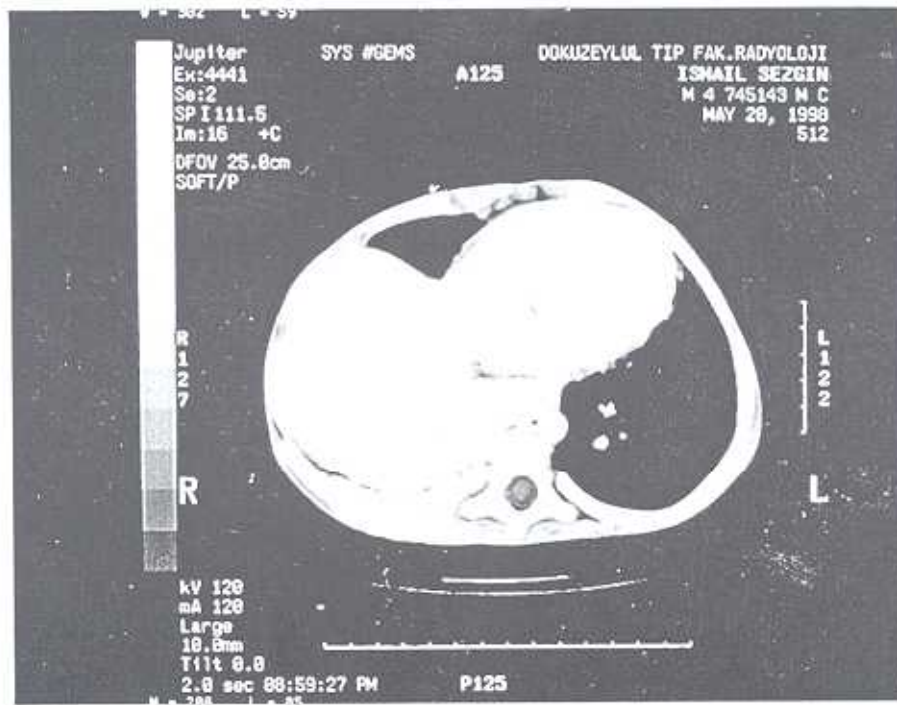
Akciğer grafisinde, pnömonodüler görüntü, kostalarda destrüktif lezyon ve sağ diafragma elevasyonu; batin ultrasonografisinde karaciğer 130 mm, düzgün kontürlü, parankimde fokal yağ infiltrasyonu ile uyumlu çoklu lezyonlar saptandı. Bilgisayarlı beyin tomografisinde sağ frontal koronal sütür önünde cilt altı ve epidural mesafede ampiyem, bifrontal 1x2x1cm boyutlarında subdural ampiyem, sağ frontal hornun önünde 0.5x0.5 cm boyutlarında abse, sol orta fossada yerleşmiş orbitanın arka alt duvarını destrükte eden granümatöz kitle (Şekil 2), tekrarlanan beyin tomografisinde önceki lezyonlarda progresyonla birlikte oksipital ve temporal lobta yeni abse odakları saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde; sağ plevra ve diafragma arasında posterior mediastene uzanan püye ve abse görünümü tespit edildi (Şekil 3). Hastanın intrakranial ve akciğer abse materyallerinin sitopatolojik incelemesinde aspergillus hifleri saptandı (Şekil 4). Kalitatif yöntemle "nitroblue-tetrazolium (NBT) boya testi" negatif, flowsitometrik yöntemle "burst test" %15 bulundu.



Şekil 1. Sağ gözde pürülan akıntı ve gözü dışarı iten kitle, sol frontal kemikte granümatöz abse



Şekil 2. Hastanın bilgisayarlı beyin tomografisi



Şekil 3. Hastanın toraks bilgisayarlı tomografisi



Şekil 4. Hastanın intrakranial ve akciğer abse materyallerinin sitopatolojik incelemesinde saptanan aspergillus hifleri

Klinik izleminde NBT testi ile KGH tanısına yönelinen hastaya yattığı iki aylık süre boyunca invaziv aspergillus enfeksiyonu nedeniyle parenteral başlanılan lipozomal amfoterisin-B, 3 mg/kg/gün dozundan 12 mg/kg/güne kadar artırıldı. Kafa içindeki lezyon bölgelerine de amfoterisin-B 5 µg/kg dozdan başlanarak 25 µg/kg doza kadar artırılarak 1 ay boyunca uygulandı ve herhangi bir yan etki gözlenmedi. Kafa içi abselerinde artma ile birlikte akciğerlerinde abse odakları ve plevral efüzyon görülmesi üzerine tedaviye 15 mg/kg/dozda oral itrakonazol eklenerek, sağ akciğer alt lobuna abse direnaji ile birlikte plevral direnaji uygulandı. Hastanemize başvurduğunda 4 aydır almakta olduğu antitüberküloz tedavisine pirazinamid ve amikasin eklenerek tedaviye dört antitüberküloz ilaçla devam edildi. Kafa içindeki abseleri nedeniyle iki kez opere edilip, buradaki lezyon bölgelerine dren konuldu. Hastanede yattığı süre içerisinde ateşleri sürekli yüksek seyreden ve toplam 7 kez granülosit transfüzyonu yapılan olgu ailenin isteği ile hastaneden ayrıldı.

TARTIŞMA

KGH fagositer hücrelerin öldürme işlevindeki bozukluk ile giden, ilk kez 1957 yılında Berendes tarafından tanımlanmış bir hastalıktır (4). Hastalığın dört alt tipi bulunmakta olup en sık X'e bağlı tipi görülmektedir. Hastalar genellikle 10 yaş içinde ölmekle birlikte bazı alt gruplarda ve varyantlarda 25 yaşını geçen hastalar da bildirilmiştir (5). Olgumuzda olduğu gibi semptomlar ilk bir yaş içinde görülmesine rağmen geç çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir (6). Alışılmadık bölgelerde alışılmadık mikroorganizmalarla abselerin görülmesi hastalığın önemli bir özelliğidir (7). Elimizde ayrıntılı epikrizi olmadığı halde karaciğer kist hidatiği ve diafragma hernisi ön tanılarıyla opere edilmiş olan hastanın bu lezyonlarının primer hastalığına bağlı karaciğer ve sağ torasik granüloamatöz abseler olabileceğini düşündürmüştür. KGH'la birlikte en sık görülen pnömoni, lanfadenopati, cilt enfeksiyonları, hepatic abse ve osteomyelit ile birlikte daha nadir görülen konjonktivit ve kranial abse tabloları hastamızda da geçirilmiş veya mevcuttu (8,9). KGH'da

en sık enfeksiyon etkenleri *S. aureus* ve *Aspergillus species* (çoğunlukla *A. fumigatus* nadiren de *A. nidulans*) olup, hastamızda kraniyal ve akciğer abselerinden *A. fumigatus* üredi (10). İnvaziv kafa içi aspergillozis nadir görülen bir klinik tablo olup, birincil ya da ikincil bağışıklık yetmezliği olan hastalarda tanımlanmış, sistemik ve lokal antifungal tedavi ile birlikte uygulanan agresif cerrahi girişimlere rağmen, yaşam süresinin üç ay ile altı yıl arasında değiştiği ve mortalitenin %100'e ulaştığı bildirilmiştir (11). Olgumuzda da uygulanan agresif cerrahi girişimler ve yüksek dozda intrakraniyal ve sistemik amfoterisin-B tedavisine rağmen, kraniyal lezyonlarında artma ile birlikte akciğerinde yeni abse odakları saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda sistemik uygulanan amfoterisin-B'nin beyin omurilik sıvısı ve beyin parankiminde düşük konsantrasyonlarda biriktiği gösterilmiştir (12). Konvansiyonel amfoterisin-B'nin nefrotoksik etkilerinden dolayı yüksek dozlarda kullanıma olanak vermemesi, yerine yüksek dozlarda (15 mg/ kg /gün) lipozomal amfoterisin-B'nin kullanımını gündeme getirmiş ve en sık görülen yan etkisinin hipokalemi olduğu bildirilmiştir (13).

Literatürde, intrakaviter ve intraventriküler amfoterisin-B uygulamasına ait çok az çalışma olduğu, ancak yaşam süresinin sağlanan yüksek doz doku konsantrasyonlarından dolayı nispeten uzadığı bildirilmiştir (14). Hastamızda yüksek dozlarda sistemik ve intrakraniyal amfoterisin-B uygulamalarından sonra hipokalemi yada başka yan etki görülmemiştir. Hastalığın diğer kronik inflamatuvar komplikasyonları olan; hepatosplenomegali, anemi, büyüme gelişme geriliği, gingivitis, deri lezyonları literatürde bildirildiği gibi hastamızda da mevcuttur (15).

Hastamızda başvurusundan 4 ay önce tüberkülin testi olumsuz iken akciğer grafisindeki değişikliklerden dolayı ikil standart antitüberküloz tedavi başlandı öğrenilmiştir. Literatürde KGH'da birlikte *M. Tuberculosis* enfeksiyonu insidansının artmadığı bildirilmek-

tedir (16). Olgumuzda tekrar yapılan tüberkülin testi 5X5 mm bulundu ve akciğer grafisindeki pünomonodüler görünümün geçirilmiş granüloamatöz enfeksiyonlara ikincil olabileceği, ancak bir tüberküloz enfeksiyonunun ekarte edilemeyeceği düşünülmüştür. Olgunun takibinde iki kez gönderilen kafa içi abse materyalleri ve mide açlık suyunda *M. tuberculosis* açısından PCR olumlu bulunmuş ve bunun üzerine dört ilaçla antitüberküloz tedavisine geçilmiştir. Antitüberküloz tedavisi içinde almış olduğu rifampisin, invazif aspergilloziste uygulanan antifungal tedavide sinerjik etki amacıyla da kullanıldığı bildirilmiştir (11). Hastamızda da olduğu gibi tanının konulmasında; karakteristik klinik bulgularla birlikte, NBT testi en basit ve hızlı yöntemdir (17). Ancak hastalığın genetik geçiş şekli ile alt grup tipinin ayırt edilebilmesi için, sitokrom-b spektroskopisi ile birlikte sitozol ve membran fonksiyonlarının analizlerinin yapılması gerekmekte olup, bu tetkikler hastamızda yapılamamıştır (18). Literatürde bildirilen birinci ve üçüncü dekatlar arasındaki farklı yaşam sürelerinin, hastalığın alt grup tipi ile uygulanan tedavi rejimlerine bağlı olduğu bildirilmiştir (19). KGH'nin tedavi temelini; enfeksiyonların önlenmesi ve erken tedavisi, profilaktik trimetoprim-sulfametoksazol ve itrakonazol kullanılması, paranteral antibiyotiklerin (antifungal ilaçlar dahil) erken kullanılması ve apselerin direnaji, yeterli yanıt alınamayan hastalarda granülosit transfüzyonu ve profilaktik gama-interferon kullanımı olduğu bildirilmiştir (20). Olgumuzda da paranteral antibiyotik ve antifungal tedavi, apse direnajları ve granülosit transfüzyonları uygulandığı halde, yattığı süre içerisinde bu tedavilere yeterli cevap alınamadığı gözlenmiştir. Literatürde invazif aspergillus enfeksiyonu olan bir KGH'lı olguda kemik iliği transplantasyonunun olumlu sonuç verdiği bildirilmiştir (21). Genelde, kemik iliği transplantasyonunun KGH'nin erken ve enfeksiyonsuz döneminde uygulanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Smith RM, Curnutte JT. Molecular basis of chronic granulomatous disease. *Blood* 1991;77:673-686.
2. Thrasher AJ, Keep NH, Wientjes F, Segal AW. Chronic granulomatous disease. *Biochim Biophys Acta* 1994;1227:1231.
3. Dinanuer MC. The respiratory burst oxidase and the molecular genetics of chronic granulomatous disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1993;30:329-335.
4. Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood. The clinical study of a new syndrome. *Minn Med* 1957;40:309-312.
5. Dilworth JA, Mandell GL. Adults with chronic granulomatous disease of "childhood." *Am J Med* 1977;63:233-243.
6. Styrt B, Klempner MS. Late-presenting variant of chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:556-559.
7. Garel LA, Pariente DM, Nezelof C, Barral VJ, Aboulker C, Sauvegrain JH. Liver involvement in chronic granulomatous disease: the role of ultrasound in diagnosis and treatment. *Radiology* 1984; 153: 117-121.
8. Babior BM, Woodman RC. Chronic granulomatous disease. *Semin Hematol* 1990;27: 247-259.
9. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med* 1983;99:657-674.
10. Cohen MS, Isturis RE, Malech HL et al. Fungal infection in chronic granulomatous disease. *Am J Med* 1981;71:59-66.
11. Anaisse E. Opportunistic mycoses in the immunosuppressed host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:43-53.
12. Proffitt RT, Satorius A, Chiang SM, Sullivan L, Adler Moore JR. Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B in rodents. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:49-61.
13. Lawrence RM, Hoepfich PD, Jagdis FA, Monji N, Huston AC, Schaffner CP. Distribution of doubly radiolabelled amphotericin B methyl ester and amphotericin B(AmBisome) in the non-human primate *Macaca mulatta*. *J Antimicrob Chemother* 1980;6:241-249.
14. Coleman MJ, Hogg GG, Rosenfeld VJ, Watrs KD. Invasive central nervous system aspergillosis: cure with liposomal amphotericin B, Itraconazole and radical surgery-case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1995;36:858-863.
15. Johnston RB, Newman SL. Chronic granulomatous disease. *Pediatr Clin North Am* 1977;24:365-376.
16. Jones GS, Amirault HJ, Andersen BR. Killing of *Mycobacterium tuberculosis* by neutrophils: a nonoxidative proces. *J Infect Dis* 1990;162:700-704.
17. Ochs HD, Igo Rp. The NBT slide test: a simple screening method for detecting chronic granulomatous disease and female carriers. *J Pediatr* 1973;83:77-82.
18. Muhlebach TJ, Robinson W, Seger RA, Machler M. A second Nsil RFLP at the CYBB locus. *Nucleic Acids Res* 1990;18:4966.
19. Mouy R, Fisher A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1989;114: 555-560.
20. Finn A, Hadzic N, Morgan G, Strobel S, Levinsky RJ. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 1990;65:942-945.
21. Öztahin H, von Planta M, Muller I, et al. Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by bone marrow transplantation, granulocyte colony-stimulating factor mobilized granulocytes, and lyzosomal amphotericin-B. *Blood* 1998 Oct 15;92:2719-2724.