

Laboratory, Clinical and Genetic Characteristics of Cases with Chronic Granulomatous Diseases: the Erciyes University Experience

Kronik Granülomatöz Hastalıklı Olguların Laboratuvar, Klinik ve Genetik Özellikleri: Erciyes Üniversitesi Deneyimi

Hatice Eke Güngör¹, Türkan Patroğlu¹, Ekrem Ünal²,

ORIGINAL
INVESTIGATION
ÖZGÜN
ARAŞTIRMA

ABSTRACT
ÖZET

Objective: Chronic granulomatous disease (CGD) is a rare innate immune deficiency with neutrophil function disorder. In this retrospective study, we aimed to evaluate the clinical features of the patients with CGD.

Material and Methods: The files of seven patients diagnosed as CGD were retrospectively evaluated in this study. The initial complaints, age at diagnosis, consanguinity of the parents, similar disease history or death of the siblings, physical examination, diagnostic tests, clinical courses, and genetic characteristics were analyzed.

Results: The initial complaints started before the age of one in three patients; whereas only two patients were diagnosed before the first birthday. Lymphadenomegaly, suppurative infections, pneumonia and diarrhea were the most noted initial complaints. All parents were consanguineous. The clinical features were mild; and the ages of diagnosis were late in patients with p47 and p67 mutations. The patient with X linked CGD was diagnosed when he was 3 months old; his clinical course was complicated with chronic otitis media, zygomatic abscess, lung abscess, and facial paralysis. The patient with p22 mutation was diagnosed at two months of age; and gastric wall granuloma with inflammation in the proximal femur were detected.

Conclusion: The results of the present study are in agreement with the literature, where disease onset was earlier and clinical course was more severe in patients displaying X-linked inheritance. However, age of disease onset and diagnosis were usually more delayed and the clinical course was milder in cases with p47 defect. Complications could be avoided with early diagnosis and appropriate prophylaxis by improving awareness of CGD in our country where intermarriage is common.

Key words: Aspergillus, chronic, consanguinity, granulomatous disease

Amaç: Kronik granülomatöz hastalık (KGH) nötrofil fonksiyon bozukluğu ile seyreden doğal immün sistem yetersizliğidir. Bu geriye dönük tarama çalışması ile merkezimizde KGH tanısı ile izlenen olguların klinik tabloları, laboratuvar bulguları ve genetik özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Kronik granülomatöz hastalık tanısı ile izlenen yedi olgunun klinik izlem dosyaları tarandı. Olguların belirti ve tanı yaşları, başvuru yakınmaları, anne-baba akrabalığı, ailede benzer hastalık veya ölüm öyküsü, fizik muayene bulguları, tanı yöntemleri, takipte karşılaşılan sorunlar ve "nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz" enzim defektlerinin genetik özellikleri incelendi.

Bulgular: Semptom yaşı üç olguda, tanı yaşı ise iki olguda bir yaş altında idi. Lenfadenomegali, süpüratif enfeksiyon, pnömoni ve ishal en sık başvuru yakınması olarak bulundu. Tüm olgularda akraba evliliği mevcuttu. P47 ve p67 gen defekti olan dört olguda tanı yaşı oldukça geç olup; klinik bulgular, diğer olgulara göre daha hafif seyirli idi. Üç aylık iken yakınmaları başlayan ve X'e bağlı geçiş gösteren olguda ise kronik otitis media, zigoma absesi, akciğer absesi ve fasiyal paralizisi gözlemlendi. İki aylık iken tanı alan ve P22 defekti saptanan olguda, mide duvarında granulom ve femur proksimalinde inflamasyon vardı.

Sonuç: Çalışmadan elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu olup, X'e bağlı geçiş gösteren olgularda hastalık daha erken başlangıçlı ve klinik daha ağır seyirli idi. P47 defekti olan olgularda ise başlangıç ve tanı yaşı genellikle daha geç olup, klinik daha hafif seyirli idi. Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde hekimlerin KGH farkındalığı artırılarak erken tanı ve uygun profilaktik tedavi ile komplikasyonların önüne geçilebilir.

Anahtar kelimeler: Akrabalık ağları, aspergillus, granülomatöz hastalık, kronik

¹Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Çocuk İmmünoloji
Bilim Dalı,
Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji ve
Onkoloji Bilim Dalı,
Kayseri, Türkiye

Submitted/Geliş Tarihi
29.05.2012

Accepted/Kabul Tarihi
16.07.2012

Correspondance/Yazışma
Dr. Hatice Eke Güngör,
Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Çocuk İmmünoloji
Bilim Dalı,
Kayseri, Türkiye
Phone: +90 352 207 66 66/25300
e.mail:
haticeekegungor@hotmail.com

©Copyright 2012
by Erciyes University School of
Medicine - Available on-line at
www.erciyesmedicaljournal.com
©Telif Hakkı 2012
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Makale metnine
www.erciyesmedicaljournal.com
web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Kronik granülomatöz hastalık (KGH) 1:200.000 sıklıkta görülen genetik geçişli bir hastalıktır. Fagositer sistemde görev alan lökositlerin katalaz pozitif mikroorganizmaları öldürmesinde önemli bir rol oynayan süperoksit oluşumunu sağlayan Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH) oksidaz enzim defekti sonucunda ortaya çıkar. NADPH oksidaz, süperoksit radikallerinin oluşumunu ve solunum patlamasını sağlayan bir enzimdir (1). Hücre aktivasyonu sonrasında NADPH'ın sitoplazmik ve membran komponentleri bir araya gelerek enzim aktive olmakta ve bir elektron transferi ile fagozomda süperoksit oluşumu gerçekleşmektedir. Süperoksit radikalleri, hücre içi solunumsal patlamaya neden olarak hücre içi mikroorganizmanın öldürülmesi yanında, hücre içi diğer mikrobisidal yolları tetikleyerek de etki göstermektedir (1). Katalaz (+) bakteriler ve mantarların yol açtığı pnömoni, abseler, süpüratif adenit, osteomyelit, sellülit, septisemi, menenjit, gingivitis ve periodontitis gibi enfeksiyonlar ve granulom oluşumu hastalığın başlıca klinik özellikleridir.

NADPH oksidaz enzimi, membran yerleşimli proteinler (*gp91^{phox}* ve *p22^{phox}*) ve sitoplazmik proteinlerden (*p47^{phox}*, *p67^{phox}*, *p40^{phox}*, *rac*) oluşur. Batı toplumunda olguların yaklaşık %70'ini oluşturan X'e bağımlı geçişli KGH, NADPH

oksidaz enziminin gp91^{phox} alt ünitesini kodlayan CCYB genindeki hata sonucu oluşurken, otozomal çekinik geçişli KGH ise enzim kompleksinin p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} ya da p40^{phox} alt birimini sırasıyla kodlayan CYBA, NCF-1, NCF-2 ve NCF-4 genlerinde meydana gelen hata sonucu oluşur (2).

Bu çalışma ile merkezimizde KGH tanısı ile izlenen olguların klinik tabloları, laboratuvar bulguları ve genetik özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nda 1996-2012 yılları arasında KGH tanısı alan yedi olgunun belirti yaşları, başvuru yakınmaları, özgeçmişleri, aile öyküleri, klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri, tanı koyma metodu, izlemde karşılaşılan sorunlar ve tedavi seçenekleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Nitroblue tetrazolium (NBT) ile yapılan NBT testi ve dihidrorodamin 123 kullanılarak yapılan flowsitometrik inceleme tanı yöntemi olarak kullanıldı. NADPH oksidaz enzim gen defektleri moleküler analiz yapılarak saptandı. Standart yöntemlerle periferik kan lökositlerinden genomik DNA izole edildi. Bütün eksonlar tarandı. PCR ve sekans analizi ile daha önce belirtildiği gibi mutasyonlar saptandı (3).

Bulgular

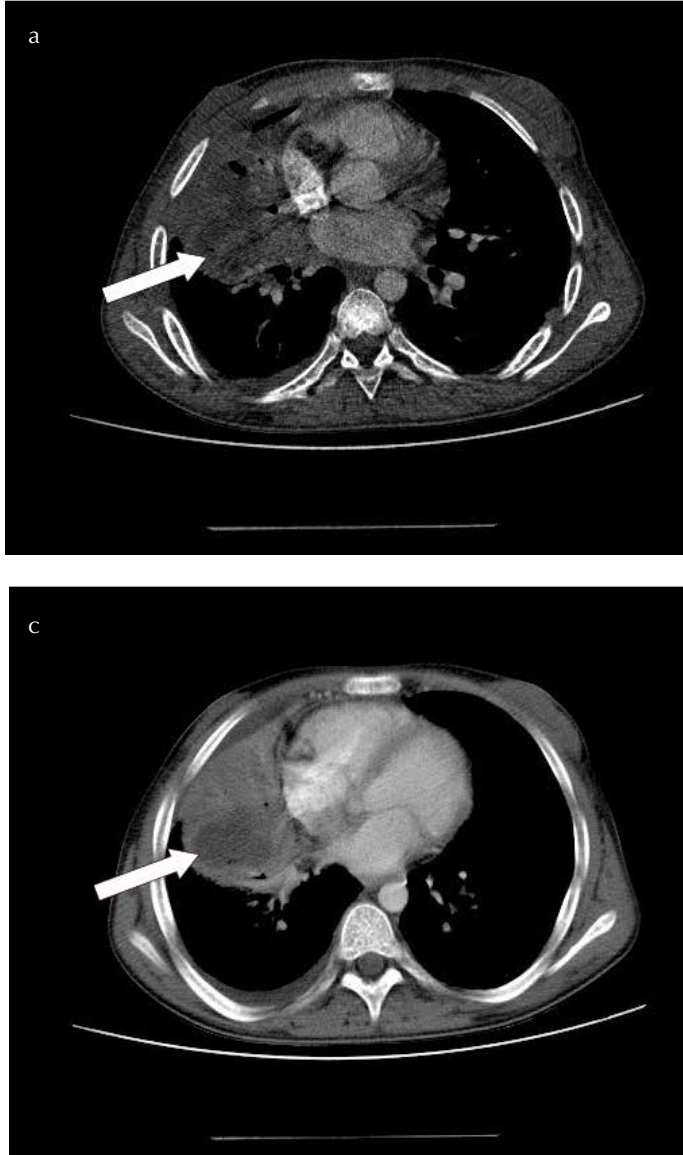
Çalışmaya alınan yedi olgunun beşi (%71) erkek, ikisi (%29) kız idi. Yakınmaların başlama yaşı, iki ay ile 13 yıl; tanı yaşı, iki ay ile 16 yıl arasında değişiyordu. Yedi olgudan sadece iki olgu yaşamının ilk yılında tanı aldı. Diğer olguların tanı alma yaşı 7-16 yıl arasında değişiyordu (Tablo 1). Tanı öncesinde iki olgunun soygeçmişinde KGH öyküsü vardı; ayrıca olgu-2'nin tanı sonrası yapılan aile taramasında kız kardeşinde de (olgu-3) KGH tespit edildi. Tüm olgular Türk ırkından olup, ebeveynler arasında akraba evliliği saptandı. Olgu-1,5 ve 6 şehirde, olgu-2, 3, 4 ve 7 kasabada yaşıyordu. Ailelerin hatırladığı kadarıyla tüm aşuları yapılmıştı. Özellikle BCG aşısı açısından sorgulandığında olgu 2'nin aşı sonrası koltuk altında akıntılı lenf bezi büyümesinin olduğu, bu nedenle herhangi bir tedavi almadığı ve 5 yaş civarında kendiliğinden geçtiği öğrenildi.

Olguların Klinik Özellikleri

Hastalığın ilk bulgusu sıklıkla lenfadenomegali olup üç olguda gözlemlendi. İkinci sıklıkta pnömoni, cilt altı abse ve ishal ikişer olguda saptandı. Süpüratif enfeksiyonlar ve hepatosplenomegali diğer başvuru bulguları arasında yer alıyordu ve birer olguda gözlemlendi. Laboratuvar incelemesinde trombositopenisi saptanan olgu-4'de ise peteşi ve purpura ilk yakınma bulgusu idi. Aile taraması esnasında

Tablo 1. Kronik granülatöz hastalıklı olguların özellikleri

No (Ad-Soyad)	Cins	Semptom yaşı	Tanı yaşı	Çalışma yazıldığındaki yaşı	İlk semptom	Klinik özellikler	Patojen ajan	Komplikasyon	Tedavi	Proflaksi
1 (SŞ)	K	13 yaş	16 yaş	17 yaş	Cilt altı abse	Cilt altı abse	<i>S. aureus</i> <i>A. baumani</i>	Skar dokusu	Antibiyotik Antifungal	TMP-SMT, İtrakonazol
2 (KY)	E	2 yaş	16 yaş	19 yaş	Cilt altı abse Lenfadenomegali	Cilt altı abse Lenfadenomegali Beyin absesi	<i>A. fumigatus</i>	Skar dokusu	Antibiyotik Antifungal IFN-γ	TMP-SMT, İtrakonazol
3 (ZY)	K	12 yaş	12 yaş	14 yaş	Yok (aile içi tarama)	Yok	Yok	Yok	Yok	TMP-SMT, İtrakonazol
4 (OG)	E	2 ay	2 ay	4,5 yaş	Peteşi-purpura Süpüratif lenfadenit Hepatosplenomegali Lenfadenomegali İshal	İshal Hepatosplenomegali Lenfadenomegali Seboreik dermatit Püstüler cilt lezyonları	<i>S. aureus</i>	Yok	Antibiyotik Antifungal	TMP-SMT, İtrakonazol
5 (MS)	E	3 ay	7 yaş	15 yaş	Pnömoni Süpüratif otitis media	Pnömoni, Kronik otitis media Akciğer ve sağ zigoma absesi Lenfadenomegali Hepatosplenomegali	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	Sağ fasiyal sinir paralizisi Skar dokusu Karaciğer fibrozisi	Antibiyotik Antifungal	TMP-SMT, İtrakonazol IFN-γ
6 (HÖ)	E	2 ay	2 ay	16 yaşında mantar sepsisinden öldü.	Lenfadenomegali İshal	Cilt altı abse Pnömoni Lenfadenomegali Hepatomegali Bulantı- kusma Karın ağrısı, ishal Artralji	<i>A. fumigatus</i> <i>Salmonella</i>	Mide duvarında kalınlaşma ve granulom, Artralji	Antibiyotik Antifungal	TMP-SMT, İtrakonazol
7 (YK)	E	10 yaş	11 yaş	Hasta takipten çıktı	Pnömoni	Pnömoni Cilt altı abse	<i>C. albicans</i>	Skar dokusu Akciğerde fibrozis	Antibiyotik Antifungal Steroid	TMP-SMT, İtrakonazol



Resim 1. Tekrarlayan otit ve akciğer enfeksiyonu ile başvuran olgu-5'de sağ zigoma absesi (a), abseye sekonder sağ fasiyal paralizi (b) ve eş zamanlı akciğer absesi (c). a: Mandibula ramusu seviyesinden alınan kontrastsız aksiyel FLAIR görüntüde sağ mandibulada sinyal artışı, çevre yumuşak dokularda kalınlaşma ve sinyal değişikliği izlenmektedir. c: Toraks BT incelemede sağ akciğer orta loba uyan infiltrasyon ve parankim içi abse ile uyumlu hipodens görünüm izlenmektedir

tanı alan olgu-3'ün özgeçmişinde özellik yoktu, bu olgu asemptomatik KGH olarak kabul edildi (Tablo 1). Olguların klinik izleminde cilt en sık tutulan sistem olup, cilt altı abse dört olguda, püstüler cilt lezyonları ise bir olguda gözlemlendi. Lenfadenomegali ve hepatosplenomegali gibi retiküler sistem tutulum bulguları ikinci sıklıkta idi ve dört olguda saptandı (Tablo 1).

Derin doku enfeksiyonu olarak üç olguda abse saptandı. Baş ağrısı, kol da uyuşma ve havale geçirme gibi yakınmalarla başvuran ve intrakraniyal yer kaplayıcı lezyon şüphesiyle tetkik edilen olgu-3'de *Aspergillus fumigatus*'un etken olduğu beyin absesi saptandı (4). Cerrahi drenaj ile abse boşaltıldı ve abse kültürüne uygun antifungal ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edildi. Tekrarlayan otit ve akciğer enfeksiyonu ile başvuran olgu-5'de sağ zigoma absesi, abseye sekonder fasiyal paralizi ve eş zamanlı akciğer absesi tespit edildi (Resim 1). *Pseudomonas aerigonoza* ve *Proteus mirabilis*'in ürettiği zigoma absesi cerrahi olarak boşaltıldı, kültüre uygun geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edildi. İzleminde trimetoprim sülfametaksazol (TMP-SMT) ve itraconazol ile profilaktik tedaviye rağmen otit atakları tekrarladı. Profilaktik tedaviye interferon- γ ek-

lendikten sonra enfeksiyon gözlenmedi. Hepatomegali ve karaciğer fonksiyonlarında yükseklik nedeni ile alınan karaciğer biyopsisinde karaciğer fibrozisi gözlemlendi.

Patojen Alanlar, Tedavi ve Profilaksi

Enfeksiyon ajanı olarak 2 olgunun kültüründe mantar, 3 olgunun kültüründe bakteriyel ajan, bir olguda ise hem mantar hem de bakteriyel ajan üretildi. *Aspergillus fumigatus* ve *Staphylococcus aureus* en sık izole edilen ajanlardı ve ikişer olguda saptandı. *Salmonella*, *Candida albicans*, *Acinetobacter baumani*, *Pseudomonas aerigonoza* ve *Proteus mirabilis* kültürde üreyen diğer mikrobiyal ajanlardı ve birer olguda saptandı. Tüm olgular kültüre uygun geniş spektrumlu antibiyotik ve antifungal ajanlarla tedavi edildi. *Aspergillus fumigatus*a bağlı beyin absesi gelişen olgunun (olgu-2) tedavisine antifungal ilaçlara ek olarak interferon- γ eklendi. Tüm olgulara profilaktik tedavi olarak TMP-SMT ve itraconazol önerildi. Mevcut tedaviye rağmen olgu 6'da tekrarlayan süperatif otit atakları devam ettiği için interferon- γ profilaktik olarak eklendi. Olgu-7 düzenli olarak ve uygun dozda profilaksi almasına rağmen mantar sepsisinden kaybedildi.

Uzamiş ishal yakınması ile başvuran ve dışkı kültüründe *Salmonella* üreyen olgu-6'nın gastroenterit tedavisi tamamlandıktan sonra da tekrarlayan karın ağrıları, bulantı ve kusmaları gözlemlendi. Etiyolojiye yönelik yapılan baryumlu özofagus-mide-duodenum (ÖMD) incelemesinde mide antrumunda granuloma sekonder duvar kalınlaşması olduğu şeklinde yorumlandı.

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle başvuran *Candida* pnömonisi tespit edilen olgu-7'nin antifungal tedaviye yanıtı yetersiz idi. Göğüs tomografisinde akciğer parankiminde kronik inflamatuvar değişiklikler ve fibrozis gözlenen olguya oral steroid başlandı. İzleminde yakınmaları azalan olgu 6 aylık takip sürecinden sonra kontrollere gelmedi.

Enfeksiyon Dışı Bulgular

Olgu-5'de tekrarlayan süpüratif otit ve zigoma absesi nedeniyle sağ periferik fasiyal sinir paralizisi gelişti. Hepatomegalisi ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisinde ise karaciğer fibrozisi saptandı. Olgu-6'da mide antrumunda granuloma ek olarak, bel ve bacak ağrıları nedeniyle çekilen pelvis MRG'de femur proksimalinde inflamatuvar hastalıklarda saptanan sinyal azalması gözlemlendi. Olgu-7'de tekrarlayan akciğer enfeksiyonuna ikincil olarak akciğerlerinde kronik iltihabi olay ve fibrozis gelişti. Bu nedenle olguya oral steroid başlandı.

Genetik Çalışma

Western İmmüblott yöntemi ile 6 olgunun genetik analizi yapıldı. Olgu-1, 2, 3'de p47 subunitinde NCF-1 geninde, olgu-4'de p67 subunitinde NCF-2 geninde, olgu-6'da ise p22 subunitinde CYBA geninde mutasyon tespit edildi. Olgu-5'in ise mutasyon çalışması devam etmektedir. Bu mutasyonlar daha önce literatürde bildirilmiş olup yeni mutasyona rastlanmadı (Tablo 2).

Tartışma

Kronik granülatöz hastalık, nadir rastlanan bir hastalık olup yineleyen katalaz-pozitif bakteri ve mantar enfeksiyonları ile tanınır. Genetik geçiş X'e bağlı ve otozomal çekinik form olmak üzere iki şekildedir. Avrupa, Amerika ve Japonya serilerinde X'e bağlı KGH oranı \geq %65 olup, İran'dan bildirilen bir seride %87,1 oranında otozomal çekinik form gözlenmiş (5-9). Türkiye'den bildirilen Köker ve ark. (10) yaptığı bir çalışmada ise Türk ailelerinin üçte ikisinde otozomal çekinik kalıtım tespit edilmiştir. Bu çalışmada da otozomal çekinik geçiş daha fazla olup beş olguda saptandı.

Otozomal çekinik geçişin daha fazla olmasının nedeni, erkek olguların sayısının daha fazla olması olabilir. Sunulan çalışmada Erkek/Kadın oranı 5/2 idi ve benzer durum otozomal çekinik geçişin X'e bağlı geçişten daha fazla olduğu iki çalışmada da bildirildi (9, 10).

X'e bağlı kalıtılan form, otozomal çekinik forma göre daha erken başlar ve daha ağır seyredir. Perirektal abse, süpüratif adenit, bakteriyemi ve fungemi gibi enfeksiyonların sıklığı daha fazladır. Ayrıca gastrik ve üriner çıkış yolunda tıkanıklık gibi kronik inflamatuvar bulguların sıklığı da daha fazla gözlenir (7). Dihidrorodamin 123 ile yapılan flowsitometrik incelemede, otozomal çekinik geçişli p47 alt grubunda, X'e bağlı form ile kıyaslandığında, kliniğin hafif seyrini küçük miktarlarda rezidü hidrojen peroksid üretiminin açıklayabileceği öne sürülmüştür (7). X'e bağlı geçiş gösteren olgu-5'te literatür ile uyumlu olarak, belirtiler yaşamın ilk 2 ayında ortaya çıktı (7, 9). Otozomal çekinik geçişli diğer bir olguda da belirtiler ikinci ayda ortaya çıkarken; diğer otozomal çekinik geçiş gösteren olgularda semptom ve başvuru yaşları daha yüksek ve klinik tabloları daha iyi seyirli idi. Wolach ve arkadaşları (11) tarafından yapılan bir çalışmada da CCYB geninde bozukluk sonucu oluşan ve X'e bağlı kalıtılan formun otozomal çekinik formlara göre daha erken başladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada özellikle NCF-1 geninde p47 alt grubunda bozukluk saptanan olgularda hastalık bulgularının hafif olduğu bildirilmiştir. Bizim p47 alt grubu geninde bozukluk saptanan üç olgumuzun klinik bulguları da diğer olgularımıza göre daha hafif seyirli idi. Otozomal çekinik geçişli olgularda başvuru anında var olan enfeksiyon tedavi edildikten sonra TMP-SMT ve itakonazol profilaksisi ile enfeksiyonların sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma gözlenirken, X'e bağlı geçişli olan olguda TMP-SMT ve itakonazol profilaksisine ek olarak verilen interferon- γ ile enfeksiyonlar kontrol altına alınabildi.

Tüm olgularda başlangıç bulgusu en sık lenfadenomegali olup, ikinci sıklıkta akciğer enfeksiyonu, süpüratif enfeksiyonlar, cilt altı abse ve ishal gelmektedir. Olguların klinik seyrinde tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, lenforetiküler sistem tutulumuna bağlı lenfadenomegali, hepatosplenomegali ve cilt enfeksiyonları gözlemlendi. Literatürde birçok çalışmada lenforetiküler sistem tutulumunun en sık klinik semptom olduğu bildirilmiştir (12-14). Çalışmamızda da başlangıç bulgusu olarak ve klinik izlem süresince lenforetiküler sistem tutulumu en sık gözlenen bulgudur. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları ve gastroenteritler daha az sıklıkta gözlemlendi. Bu klinik tablo İran, Almanya ve Fransa'dan bildirilen çalışmalarla

Tablo 2. Kronik granülatöz hastalıklı olguların akrabalık, kalıtım şekli ve genotip özellikleri

No (Ad-Soyad)	Akraba evliliği öyküsü	Kalıtım şekli	Alt grup	Nükleotid değişikliği	Aminoasit/mRNA değişikliği	Mutasyon
1 (SŞ)	var	OÇ	p47	c.75_76delGT	p.Tyr26HisfsX26	Delesyon
2 (KY)	var	OÇ	P47	c.75_76delGT	p.Tyr26HisfsX26	Delesyon
3 (ZY)	var	OÇ	p47	c.75_76delGT	p.Tyr26HisfsX26	Delesyon
4 (OG)	var	OÇ	p67	c.229C>T	p.(Arg77X)	Nonsense
5 (MS)	var	X'e bağlı	X91		Mutasyon çalışması devam ediyor	
6 (HÖ)	var	OÇ	p22	c.166_167insC	p.Arg56ProfsX211	İnsersiyon
7 (YK)	Aynı köyden	Bilinmiyor	-		Çalışılmadı	

OÇ: Otozomal çekinik

benzer özellik gösterir (9, 12, 14). KGH'de en sık tutulan organ ve sistemler akciğer, lenforetiküler ve cilt olarak bildirilmiştir (15, 16).

Aspergillus türleri pnömoni, beyin absesi ve osteomyelit nedeni olabilmektedir. *Staphylococcus aureus* ise süpüratif lenfadenit ve cilt altı abse kültürlerinde en sık izole edilen bakteriyel ajandır (6). Bir olgumuzda *Aspergillus* bağlı beyin absesi, diğer olgumuzda pnömoni ve sepsis gözlemlendi. *Staphylococcus aureus* ise cilt altı absesi olan bir olgu ile, süpüratif lenfadenitle başvuran diğer bir olgumuzun kültüründe izole edildi.

Kronik granülomatöz hastalıkta enfeksiyonların yanı sıra nonenfeksiyöz komplikasyonlarda sık görülebilmektedir. KGH'ta tetiklenen otoimmünite granülom oluşumuna neden olmaktadır (17). Habis olmayan bu granülomalar özofagus, mide, barsak ve üriner sistemde kitle etkisi yaparak tıkanmalara yol açabilir; malabsorbsiyon, bulantı, kusma, ishal ve tedaviye yanıt vermeyen B12 vitamini eksikliği görülebilir (17). Karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal yakınmaları olan olgu-6'da mide duvarında kalınlaşma ve granülom tespit edildi. Kalça ve bacak ağrısı, hareket kısıtlılığı olan aynı olgudan çekilen pelvik MRG'de femur proksimalinde inflamatuvar durumlarda görülen sinyal azalması tespit edildi. Tekrarlayan süpüratif otit gelişen olgu-5'de zigoma absesi ve sağ fasiyal sinir paralizisi gelişti. Aynı olgunun karaciğer biyopsi materyalinde karaciğer fibrozisi tespit edildi. Olgu-7'de tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına ikincil kronik iltihabi olay ve akciğer fibrozisi gelişti.

Profilaktik antibiyotik kullanımı, pnömokok, meningokok ve influenza aşılı KGH tedavisinin köşe taşlarıdır. TMP-SMT ve anti-tafilokokal ilaçlar etkili bulunmuştur (18). Ancak antifungal profilaksinin etkinliği antibiyotik profilaksisi kadar net değildir (19). İnterferon- γ profilaksisi ise tartışmalıdır (20). İnterferon- γ profilaksisi için hasta uyumu kötüdür. Etki mekanizması da net değildir. Konağın savunmasını ya da NADPH-oksidad enzim aktivitesini artırarak etkili olabileceği öne sürülmüştür (20). Tüm olgularımıza TMP-SMT ve itakonazol ile profilaksi verildi. X'e bağlı geçiş gösteren olgu-5 mevcut profilaktik tedaviye rağmen yineleyen otit atakları ile başvurdu. İnterferon- γ profilaksisi ile enfeksiyon atakları kontrol altına alındı. Olgu-6 ise TMP-SMT ve itakonazol ile profilaksiye rağmen *Aspergillus* pnömonisi ve sepsisinden kaybedildi.

Kronik granülomatöz hastalıkta yineleyen enfeksiyonlar, granülomatöz ve otoimmün bozukluklar immünsüpresif tedavi gerektirebilen mortalite ve morbidite nedenidir. Önceleri deneysel ya da çok riskli prosedür olarak kabul edilen allojenik hematopoetik kök hücre nakli; şimdilerde konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen olgularda tek kütatif tedavi seçeneğidir (2). Doku grubu uygun kişilerden yapılan allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile yineleyen enfeksiyonların yanı sıra, granülomatöz ve otoimmün komplikasyonların da önüne geçilebilir (2). Uygun donör bulunamayan olgularda gen tedavisi deneysel aşamadır (21).

Sonuç

Olgularımızın başvuru yakınmaları, klinik özellikleri, enfeksiyon ajanları ve tedavi şekilleri literatür ile benzer özellikler gösteriyordu. Ancak olgularımızın başvuru ve tanı yaşları literatürde bildirilenden oldukça fazla idi. Akraba evliliğinin ve kalıtsal hastalıkların sık görüldüğü ülkemizde KGH konusunda hekimlerin bilgi ve deneyiminin artması ile hastalık kalıcı sekeller oluşturmadan kontrol altına alınabilir ve sağ kalım süresi uzatılabilir.

Teşekkür

Makalemizde bildirilen hastaların genetik çalışmasını 110S252 nolu TUBİTAK projesi ile destekleyen Doç. Dr. M. Yavuz Köker'e, karaciğer biyopsi örneklerini yorumlayan Prof. Dr. Tahir Patiroğlu'na ve radyolojik görüntüleri raporlayan Prof. Dr. Abdulkhakim Çoşun'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar katkıları: Fikir ve deneylerin tasarlanması: TP. Deneylerin uygulanması: TP. Verilerin analizi: HEG. Yazının hazırlanması: HEG, TP, EU.

Kaynaklar

- Holland SM. Chronic granulomatous disease. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 38(1): 3-10. [CrossRef]
- Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, Zarembler KA, Holland SM, Malech HL, et al. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. J Allergy Clin Immunol 2011; 127(6): 1319-26. [CrossRef]
- Köker MY, Sanal O, van Leeuwen K, de Boer M, Metin A, Patiroğlu T, et al. Four different NCF2 mutations in six families from Turkey and an overview of NCF2 gene mutations. Eur J Clin Invest 2009; 39(10): 942-51. [CrossRef]
- Patiroglu T, Unal E, Yikilmaz A, Koker MY, Ozturk MK. Atypical presentation of chronic granulomatous disease in an adolescent boy with frontal lobe located Aspergillus abscess mimicking intracranial tumor. Childs Nerv Syst 2010; 26(2): 149-54. [CrossRef]
- van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. PLoS One 2009; 4(4): e5234. [CrossRef]
- Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Brocchetto 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(2): 155-64. [CrossRef]
- Winkelstein JA, Marino MC, Johnston Jr RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine (Baltimore) 2000; 79(3): 155-69. [CrossRef]
- Kobayashi S, Murayama S, Takahashi S, Takahashi K, Miyatsuka S, Fujita T, et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. Eur J Pediatr 2008; 167(12): 1389-94. [CrossRef]
- Fattahi F, Badalzadeh M, Sedighipour L, Movahedi M, Fazlollahi MR, Mansouri SD, et al. Inheritance pattern and clinical aspects of 93 Iranian patients with chronic granulomatous disease. J Clin Immunol 2011; 31(5): 792-801. [CrossRef]
- Köker MY, Sanal O, De Boer M, Tezcan I, Metin A, Ersoy F, et al. Mutations of chronic granulomatous disease in Turkish families. Eur J Clin Invest 2007; 37(7): 589-95. [CrossRef]
- Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, Gottesman G, Ben-Ari J, Rottem M, et al. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. Clin Immunol 2008; 129(1): 103-14. [CrossRef]
- Liese J, Kloos S, Jendrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. J Pediatr 2000; 137(5): 687-93. [CrossRef]
- Soler-Palacin P, Margareto C, Llobet P, Asensio O, Hernández M, Caragol I, et al. Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. Allergol Immunopathol (Madr) 2007; 35(3): 83-9. [CrossRef]
- Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C. Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. J Pediatr 1989; 114(4 pt 1): 555-60. [CrossRef]
- Turul-Ozgür T, Türkkanı-Asal G, Tezcan I, Köker MY, Metin A, Yel L, et al. Clinical features of chronic granulomatous disease: a series of 26 patients from a single center. Turk J Pediatr 2010; 52(6): 576-81.

16. Hasui M. Chronic granulomatous disease in Japan: incidence and natural history. The Study Group of Phagocyte Disorders of Japan. *Pediatr Int* 1999; 41(5): 589-93. [\[CrossRef\]](#)
17. 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(1): 10. [\[CrossRef\]](#)
18. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1990; 162(3): 723-6. [\[CrossRef\]](#)
19. 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(24): 2416-22. [\[CrossRef\]](#)
20. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008; 126(2): 155-64. [\[CrossRef\]](#)
21. Stein S, Siler U, Ott MG, Seger R, Grez M. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *Curr Opin Mol Ther* 2006; 8(5): 415-22.