



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim
Dalı

24 Ağustos 2023

Uzm. Dr. İsmail ÖZANLI



OLGU: 18 aylık erkek hasta

Şikayet:

Sırtta ve sol kasıkta tekrarlayan şişlik, akıntılı yara, ateş

Hikaye:

1 yaşında iken sırtta başlayan şişlik zaman zaman iyiyce şişip akıntılı oluyormuş.

6 ay boyunca gittiği merkezlerde farklı antibotik tedavileri verilmesine rağmen lezyonları tekrarlamış

Yine taburcu edildikten yaklaşık 4 ay sonra sırtındakine benzer sol kasıkta şişlik ve kızarıklık gelişmiş.

ÖZGEÇMİŞ

➤ Prenatal:

- Annenin ikinci gebeliği
- Gebelik boyunca düzenli hekim ve ultrason izlemi

➤ Natal:

- 34 haftalık, sezaryen, 50 cm, 3000 gr
- Sezaryen nedeni preeklampsi

➤ Postnatal:

- Doğar doğmaz ağlamış. Morarma, olmamış.
- 1 hafta küvezde kalmış
- 2 gün fototerapi almış
- Beslenme
 - 8 ay anne sütü
 - 5. Aydan itibaren ek gıda
- Aşıları takvime uygun

SOYGEÇMİŞ

- Anne: 27 yaşında, sağ, sağlıklı.
Gebelikte hipertansiyon
- Baba: 31 yaşında, sağ, sağlıklı
- Anne-baba aynı köyden
- 1. çocuk: kız kardeş 3. 5 yaşında sağ-sağlıklı
- 2. Çocuk hastamız. 18 aylık erkek
- 1 dayısı bebekken ex
- 1 dayısı da 15 yaşında akciğer fungal enfeksiyonundan ex

FİZİK MUAYENENE

- ✓ Ateş: 36.7 °C
- ✓ Nabız: 95 atım/dk
- ✓ SS: 22/dk
- ✓ SPO2: %98
- ✓ TA:88/47 mmHg
- ✓ VA: 9,5 kg (<3p), boy: 78 cm (<3p)
- ✓ Sırtta sağ kostovertebral bölgede 1x4 cm endüre kurutlu abse formasyonu ve sol inguinal bölgede de 2x2 cm hiperemik-endüre-akıntılı abse formasyonu
- ✓ Diğer sistem muayeneleri normal

İlk başvuru laboratuvar

- WBC:10770 U/L NEU: 5240 U/L
- LYM: 3320 U/L EOS: 120 U/L
- BASO: 60 U/L HGB: 12 g/dL
- PLT: 361000 U/L
- **CRP:17.4 mg/dl (0-5)**
- **SEDİM: 35 mm/h (0-20)**
- AST: 27.9 U/L ALT: 10.7 U/L

Yüzeyel ultrason:

Sol inguinal bölgede fistül lokalizasyonunda hemen cildin altında 17x4 mm'lik , sırt bölgesinde 22x5 mm'lik yoğun içerikli granülasyon dokusu görünümünde koleksiyonlar

Patolojik Bulgular

- ✓ Yaklaşık 6 aydan beri sırtta sağ kostovertebral bölgede tekrarlayan abse formasyonu
- ✓ Sonrasında sol inguinal bölgede gelişen 2x2 cm hiperemik, endüre, akıntılı abse formasyonu
- ✓ Büyüme gelişme geriliği
- ✓ 1 dayısı bebekken ex
- ✓ 1 dayısı da 15 yaşında fungal pnömöniden ex

- Ön Tanı?
- Ek tetkik?



Laboratuvar

	Başvuru değeri	Normal değer
IgG	1150mg/dl	488-1174
IgM	131 mg/dl	49-310
IgA	148 mg/dl	21-148
IgE	86,7 mg/dl	<100
Anti HBs	>1000 mIU/mL	>10
AntiB titraj	1/512	>1/8
C3	1, 31 g/L	0,8-1,6
C4	0,39 g/L	0,16-0,48

Akimsitometrik analiz

	Başvuru değeri	Normal değer
Total lenfosit sayısı/mm ³ (eş zamanlı hemogram)	3320	1 yaş altı: >3000 1 yaş üstü: >1500
CD3+ (%): Tüm T lenfositler	58,4	51-77
CD3+CD4+(%): yardımcı T lenfosit	65,2	29-55
CD3+CD8+ (%): sitotoksik T lenfosit	28,5	15-33
CD20(%): B lenfositler	35,2	16-41
CD19 (%): B lenfositler	35,4	17-41
CD16+56+ (%) (NK hücresi)	6,6	4-15
CD45RA+(%): Doğal/naive T lenfositler	83,3	82-94
CD45RO+(%): Hafıza T lenfositler	11,7	9-45
HLA-DR+(%): MHC sınıf II	% 37,1	19-43
HLA-ABC+(%): MHC sınıf I	%99,9	>%80-90

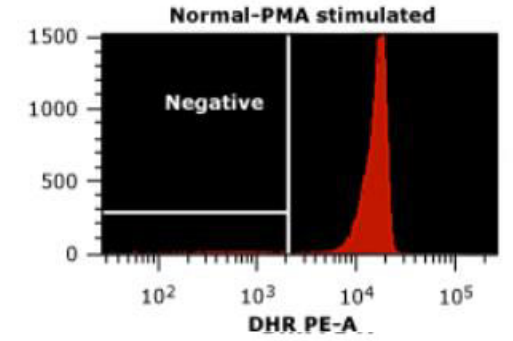
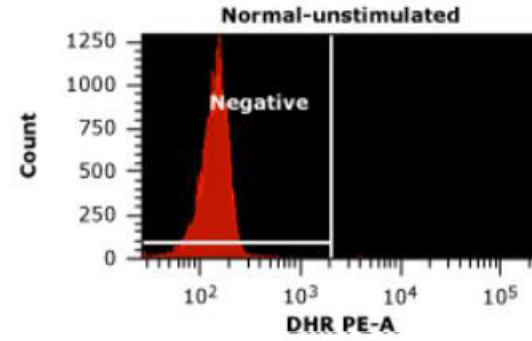
Laboratuvar

- Dihidrodamin (DHR) testi: fagositer hücrelerin reaktif olmadığı görüldü
- Anneden de DHR gönderildi.
- Annenin DHR sonucu taşıyıcı olduğunu gösterir nitelikte sonuçlandı

DHR Testi

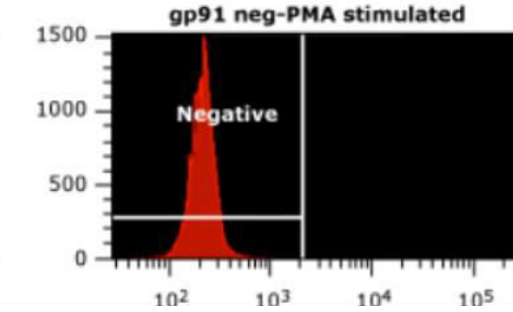
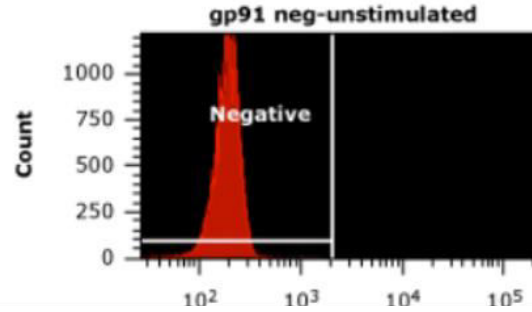
Kontrol

Normal



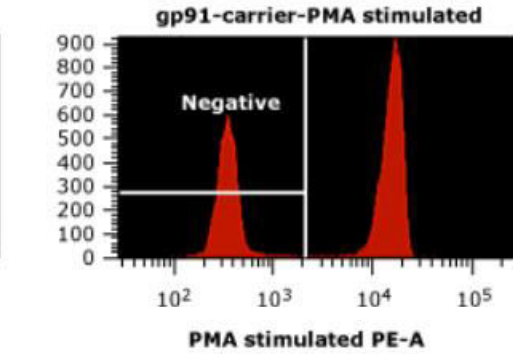
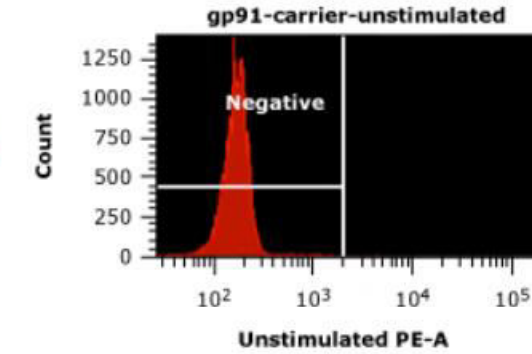
X-KGH (hastamız)

X-CGD



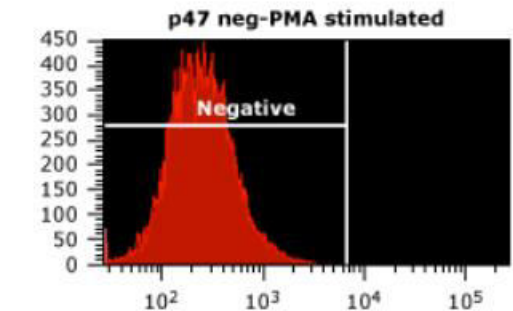
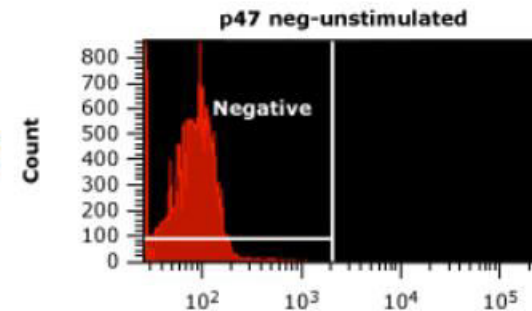
Taşıyıcı X- KGH

X-CGD carrier



OR-KGH

P47phox deficient



- **Batın USG:** İnteraabdominal patolojiler açısından olağan olarak
- **PA grafisi:** olađan
- **PPD testi:** Anerjik

KGH olan hastalarda mikobakteriyel hastalık yatkınlığı bildirilmiştir. Ying WJ, Wang XC, Sun JQ, Liu DR, Yu YH, Wang JY. Clinical features of chronic granulomatous disease. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2012;50:380- 5

Kronik Granülomatöz Hastalık

- KGH; nötrofil, monosit, makrofaj ve eozinofillerdeki hücre içi solunum patlamasından ve reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumundan sorumlu nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (**NADPH**) **oksidaz** kompleksinin fonksiyonel işlevsizliğinin yol açtığı primer immün yetmezlik
- Yaşamı tehdit eden **katalaz pozitif bakteri ve mantar enfeksiyonları**
- **İnflamasyon** (granülom: enfeksiyonun olduğu yerlerde bağışıklık sistemi elemanlarının birikimine bağlı) **ve otoimmünite ile karakterize**

Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease Advances in Therapy volume 34, pages2543–2557 (2017)

Epidemiyoloji

- KGH ilk olarak 1957 yılında bir erkek çocukta tanımlanmış
- Sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1:200.000 canlı doğum
- X'e bağlı ve otozomal resesif (OR) olarak kalıtım göstermekte
- % 50'den fazlası X'e bağlı kalıtım göstermekte
- Akraba evliliğinin yaygın olduğu kültürlerde OR-KGH daha sık (Türkiye'de %62 OR)
- KGH'lı hastaların çoğuna 5 yaşından önce tanı konmakla birlikte bebeklikten yetişkinliğe kadar her hangi bir yaşta tanı alabilir
- OR-KGD, X'e bağlı geçiş gösterenlere göre göreceli olarak daha hafif klinikte seyrediyorlar ve buna bağlı olarak da geç tanı alıyorlar (OR-KGH:**rezidüel süperoksit üretimi**)

Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Ochs H, Quie P, Buckley RH, Foster CB, Chanock SJ, Dickler H. Medicine (Baltimore). 2000;79(3):155. 2023 UpToDate

Patogenez

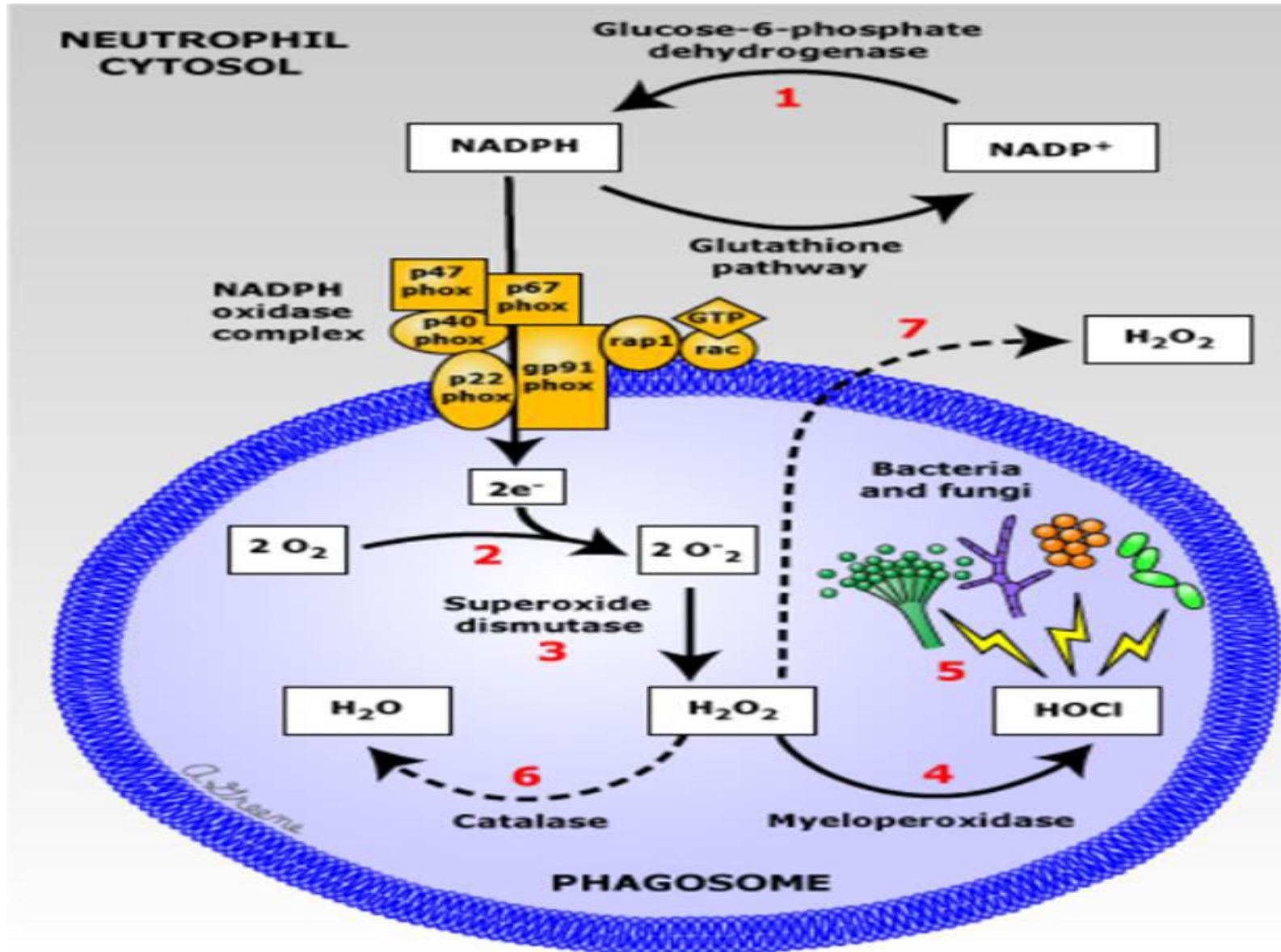
➤ NADPH oksidaz, beş proteinli bir kompleks

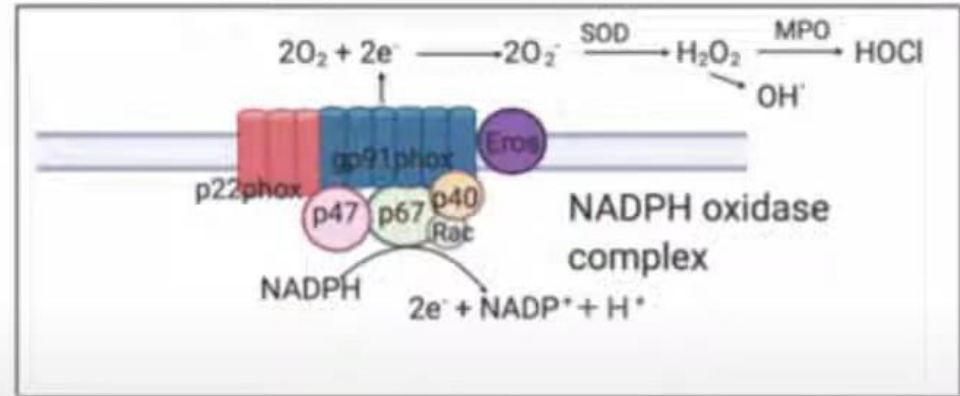
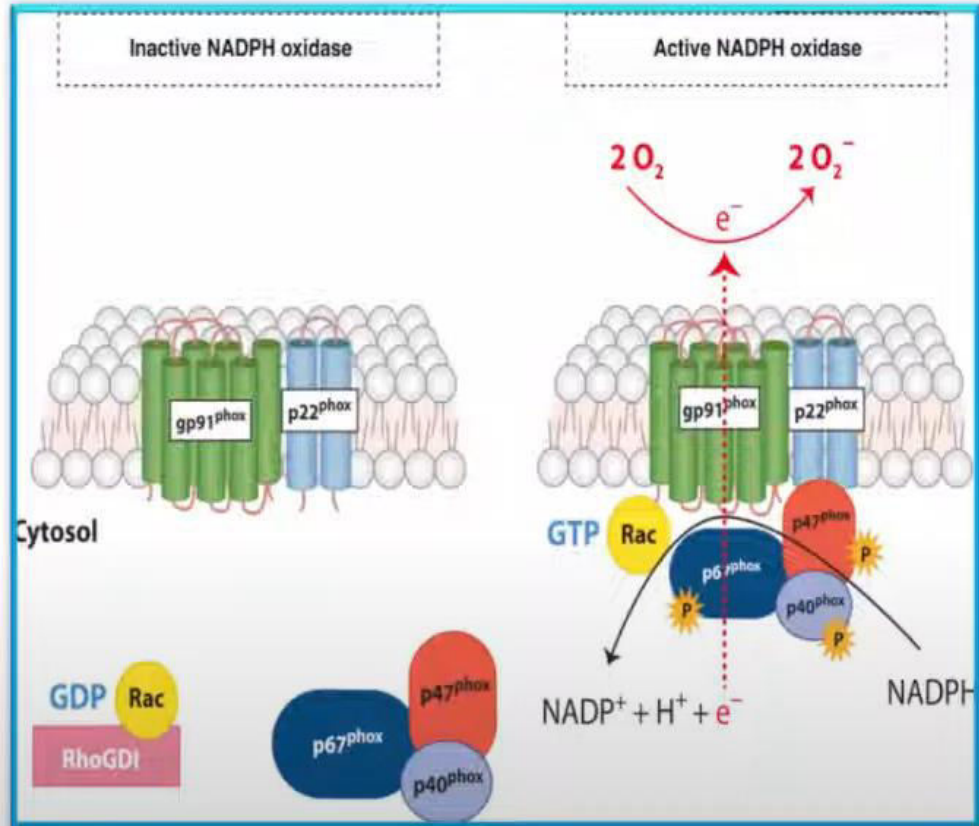
- p47 phox: 47 kilodalton (KD) fagosit oksidaz (sitozol)(OR)
- p67 phox: 67 kilodalton (KD) fagosit oksidaz (sitozol)(OR)
- p40 phox: 40 kilodalton (KD) fagosit oksidaz (sitozol)(OR)
- p22 phox: 22 kilodalton (KD) fagosit oksidaz (hücre zarında) (OR)
- gp91 phox: 91 kilodalton (KD) glikoprotein oksidaz (hücre zarında (X'e bağlı)

➤ Bu proteinlerden birinin kaybı veya fonksiyonel inaktivasyonu KGH ile sonuçlanmakta

➤ Süperoksit üretimi için bu proteinlerin tümü gerekli

NADPH OKSİDAZ KOMPLEKSİ YAPI VE FONKSİYONU





-Molecular Oral Microbiology, Volume: 34, Issue: 2, Pages: 27-38, First published: 11 January 2019, DOI: (10.1111/omi.12252).

-Thomas DC, et al. Eros is a novel transmembrane protein that controls the phagocyte respiratory burst and is essential for innate immunity. J Exp Med. 2017.

GENETİK

Genetic defects of chronic granulomatous disease (CGD)

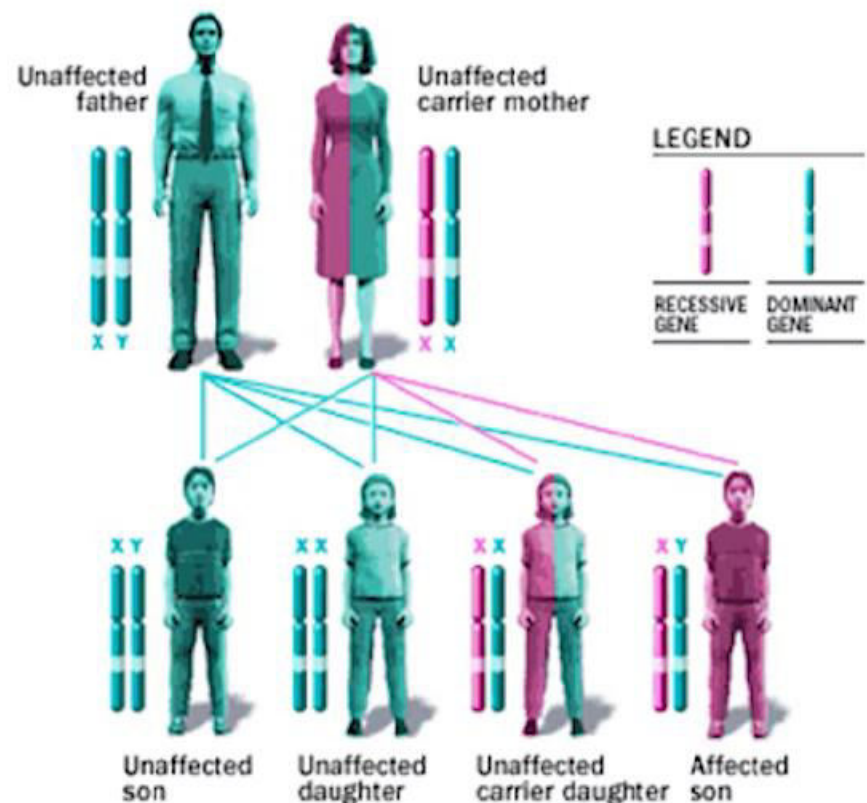
From: [Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review](#)

Protein (subunit)	Gene	Locus	OMIM	inheritance	Frequency (%)	
NADPH oxidase	gp91 ^{phox} (cytochrome B _{558β})	CYBB	Xp21.1	306400	X-linked	65
	p22 ^{phox} (cytochrome B _{558β})	CYBA	16q24.2	608508	AR	5–10
	p47 ^{phox}	NCF1	7q11.23	608512	AR	25
	p67 ^{phox}	NCF2	1q25.3	608515	AR	5–10
	p40 ^{phox}	NCF4	22q12.3	613960	AR	Rare
Cytochrome B-245 Chaperone 1 (Eros)	CYBC1	17q25.3	618334	AR	Rare	

Abbreviation: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH; Essential for reactive oxygen species, Eros; autosomal recessive, AR

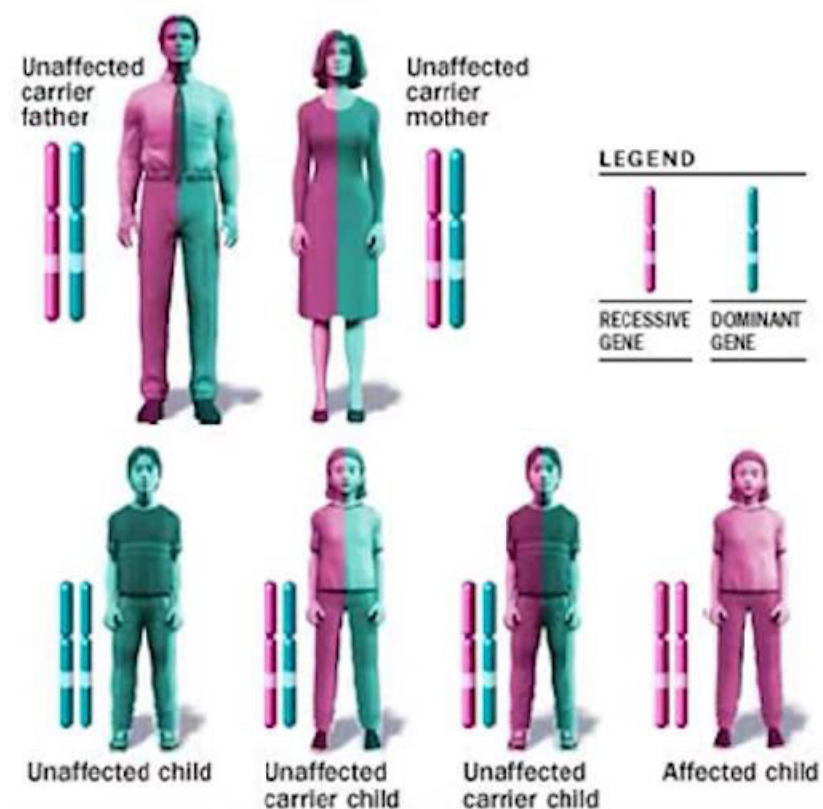
Inheritance Patterns

X-linked inheritance



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Autosomal recessive inheritance



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Klinik Bulgular-Enfeksiyon

- En sık görülen mikro organizmalar
 - *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* ve *Aspergillus*
- En yaygın enfeksiyon bölgeleri
 - Akciğer, deri, gastrointestinal sistem ve lenf düğümleri
- Akciğerlerde pnömoni, abse, ampiyem
- Karaciğer: hepatik-perihepatik abse
- Deri-doku abse (perianal/rektal)
- Süpüratif lenfadenit
- Bakteriyemi-fungemi selülit
- Mikobakteriyel enfeksiyonlara artmış yatkınlık

Klinik Bulgular-Enfeksiyon

- KGH, primer immün yetmezlikler içinde invaziv mantar enfeksiyonlarının en sık (%20-40) görüldüğü grup
- İnvaziv mantar enfeksiyonları (A. Fumigatus ve A. Nidulans) morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni
- Nekrotizan lenfadenit ve menenjitte actinomyces (katalaz negatif) türleri de bildirilmiş

Category	Organism	Presentations of infection								Treatment
		Soft tissue	LN	liver abscess	Bone	Lung	sepsis	Brain	GI	
Bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+			oxacillin, vancomycin, linezolid, teicoplanin, daptomycin, ceftaroline
	<i>Burkholderia spp.</i> • <i>B. cepacia</i> , <i>B. gladioli</i> , <i>B. pseudomallei</i>		±			+	+			TMP-SMX, meropenem, ciprofloxacin
	<i>Serratia marcescens</i>	+	+		+	+	+			Piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin, carbapenem
	<i>Nocardia spp.</i> • <i>N. asteroides</i> , <i>N. nova</i> , <i>N. otitidiscaviarum</i> , <i>N. farcinica</i>		±		+	+		+		TMP-SMX, imipenem, linezolid
	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>E. coli</i>	+				+	+		+	cephalosporins, fluoroquinolone, meropenem, imipenem
	<i>Pseudomonas spp.</i>	+				+	+		+	Piperacillin-tazobactam, cefepime, meropenem, imipenem
	<i>Salmonella spp.</i>	+		+	+		+		+	ciprofloxacin, ceftriaxone, cefixime
Fungi	<i>Aspergillus spp.</i> • <i>A. fumigatus</i> , <i>A. nidulans</i> , <i>A. viridinutans</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. niger</i>		+		+	+		+		voriconazole, liposomal amphotericin B, posaconazole, caspofungin, micafungin
Mycobacteria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+	+	+	+	+		+	+	Isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol
	BCG	+	+	+	+	+		+	+	Isoniazid

Abbreviations: lymphadenitis, LN; *Mycobacterium bovis Bacillus Calmette–Guérin*, BCG; gastrointestinal, GI; trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX

Klinik Bulgular- İnflamasyon

- Gastrointestinal ve genitoüriner sistem gibi boş organların duvarlarında granülom
- Kolit
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Kr. akciğer hastalığı
- Otoimmün hastalık sıklığında artış (JIA, İTP, Lupus)
- Hepatosplenomegali

Laboratuvar

- Anemi
- Poliklonal hipergamaglobunemi
- C-reaktif protein ve sedimentasyon artışı
- T ve B lenfosit immünitisi normal

Tanı testleri

- Nitroblue tetrazolium testi (NBT)
- DHR-123 Moleküler testler İmmünblot ya da akım sitometri
- Moleküler teknikler (Gen sekans analizi ve alt grup için mutasyon analizi)
- Prenatal tanı:
 - KGH'li bir aile üyesinin kesin patojenik varyantı biliniyorsa, fetüsün genotiplemesi için bir örnek elde etmek üzere koryon villus veya amniyotik sıvı örneklemesi

Dihidrorodamin Testi

- Uyarılmış nötrofillerde; NADPH oksidaz hidrojen peroksit üretir
- Hidrojen peroksit DHR-123'i floresan yayan rodamin-123'e oksitler.
- Bu şekilde floresan probları kullanılarak akış sitometrisi ile NADPH oksidaz aktivitesi ölçülmekte

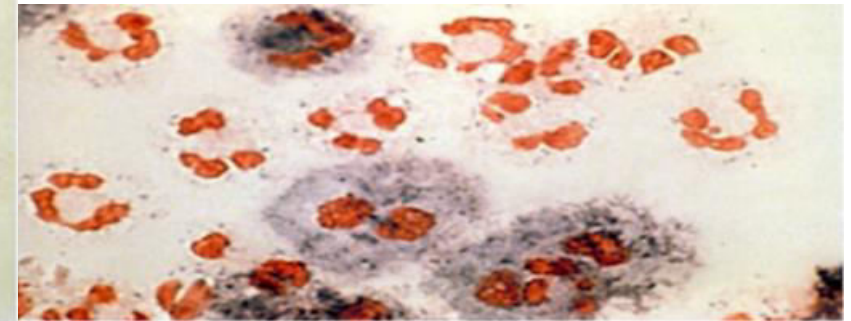
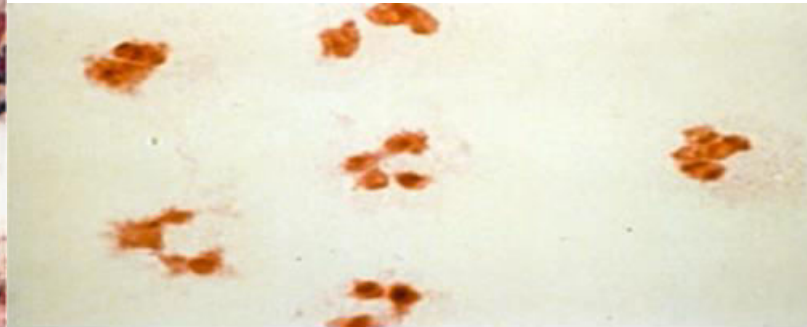
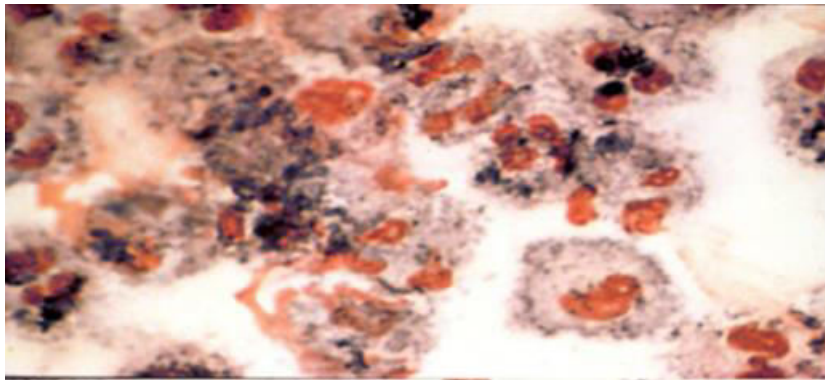
Nitro Blue Tetrazolium (NBT) testi

- Forbol miristat asetat (FMA) stimölasyonundan sonra nötrofil fonksiyonların (fagositlerde hidrojen peroksit oluşumunu) ölçmek için kullanılmaktadır.
- Fagositlerde NADPH oksidaz kompleksi tarafından üretilen hidrojen peroksit varlığında sarı renkli boya, koyu mavi bir çökelti olan formazana indirgenir.

NORMAL

KGH HASTA

Taşıyıcı KGH



Ayırıcı tanı

KGH'nin ayırıcı tanısı esas olarak tekrarlayan, ağır ve alışılmadık patojenlerin(Staphylococcus aureus, Serratia marcescens, Burkholderia cepacia, Nocardia ve Aspergillus gibi) görüldüğü hastalıklarla yapılmalı

KGH -Aşılama

➤ Canlı bakteri aşuları (BCG ve oral tifo) kontrendike

➤ Diğer tüm aşular normal çocuklardaki program izlenerek önerilir.

Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jul;138(1):241-248.e3.

➤ İnaktif influenza aşısı yıllık mutlaka yapılmalı. İnfluenza mortalitesi, KGH'da stafilokok koenfeksiyonu ile artmakta

Sobh A, Bonilla FA . Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders.
J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Nov-Dec;4(6):1066-1075.

➤ PPSV23 aşısı 2 yaşından başlayarak uygulanmalı ve 5 yıl sonra tekrarlanmalı

Prognoz

- KGH ilk tanımlandığında çocukluğun “ölümcül granülomatozu” olarak tanımlanmış.
- İlk tanı alan 92 hastanın 34’ü 7 yaşından önce olmak üzere 45’i kaybedilmiş
- Profilaktik trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) 1980'lerde ve profilaktik itrakonazol 1990'larda rutin kullanılmaya başlanmasıyla morbidite ve mortalitesi azalmaya başlamış
- Günümüzde profilaktik antimikrobiyal ajanların kullanımı ile ortalama yaşam süresi 40 yıl
- OR-KGH , X'e bağlı KGH ile karşılaştırıldığında prognoz daha iyi.

Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. Clin Infect Dis. 2015 Apr;60(8):1176-83. Epub 2014 Dec 23.

Kronik granülamatöz hastalık tedavisi

➤ Profilaksi tedavisi

- Anti-bakteriyel proflaksi TMP-SMX → 5mg/kg/gün haftada 3 gün
- Anti-fungal proflaksi: İtrakonazol → 5mg/kg/gün (maksimum 200 mg)
- İmmünmodülatör proflaksi: IFN- γ
 - Vücut yüzey alanı $>0.5m^2$ → 50 mcg/m² .
 - Vücut yüzey alanı $<0.5m^2$ → 1.5 mcg/kg sc haftada 3 gün

➤ Enfeksiyonların tedavisi

- Mümkünse önce kültürler alınır
- Kültür sonuçları çıkana kadar gram-negatif, gram-pozitif ve mantar enfeksiyonları için ampirik olarak tedavi gecikmeden başlanmalı

➤ Kesin tedavi: Kök hücre nakli

➤ Gen tedavisi Halen deneysel

Teşekürler

Ağustos 2023

Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
	1 ABCD	2 ABCD	3 Ders anlatıldı	4 ABCD	5	6
7	8 ABCD	9 ABCD	10 ABCD	11 ABCD	12	13
14	15 ABCD	16 ABCD	17 ABCD	18 Makale	19	20
21	22 ABCD	23 ABCD	24 ABC	25	26	27
28	29	30	31			

- A: Sabah sunumunu hazırlayan ve anlatan kişi sunumu «web» e konmaya uygun hale dönüştürmüştür.
B: Dönüştürülen halini Ayşen Uncuoğlu (yedeği Eğitim Kurulu üyelerinden biri) onaylamıştır.
C: Anlatıcı sunumun onaylı pdf halini içinde Emel Aydınlık'ın da bulunduğu alıcılara e-posta ile göndermiştir.
D: Sunum yayınağda görülmektedir.