



# Tekrarlayan Tüberküloz ile Kronik Granülomatöz Tanısı Konulan Adölesan

Chronic Granulomatous Disease with Recurrent Tuberculosis at Adolescent Child

Şefika İlknur Kökcü Karadağ<sup>1</sup>(ID), Şeyhan Kutluğ<sup>1</sup>(ID), Oğuz Uzun<sup>2</sup>(ID), Mustafa Yavuz Köker<sup>3</sup>(ID), Alişan Yıldırım<sup>1</sup>(ID)

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**Makale atfı:** Kökcü Karadağ Ş, Kutluğ Ş, Uzun O, Köker MY, Yıldırım A. Tekrarlayan tüberküloz ile kronik granülomatöz tanısı konulan adölesan. J Pediatr Inf 2022;16(2):114-117.

## Öz

Kronik granülomatöz hastalık (KGH) nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemindeki defektlere bağlı görülen tekrarlayan ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla karakterize nadir görülen immün yetmezlik hastalıklarından biridir. Çoğunluğunda gp91phox mutasyonu ve X'e bağlı resesif kalıtım mevcuttur. Hem hücre dışı hem de *M. tuberculosis* gibi hücre içi bazı patojenler de bu hastalarda önemli enfeksiyon hastalıkları tablosu oluşturur. Tanı genellikle erken çocukluk döneminde konur ancak kısmi enzim eksiklikleri tanının gecikmesine neden olur. Tekrarlayan tüberküloz tanısıyla izlenen, daha sonra pulmoner aspergilloz gelişen adölesan yaşta KGH tanısı konan bir hastayı sunduk. Tekrarlayan tüberküloz enfeksiyon hastalığı durumlarında ayırıcı tanıda primer immünyetersizlik düşünülmelidir. KGH gibi primer immün yetmezlikli hastalarda invaziv akciğer aspergillozu gelişmeden önce tekrarlayan tüberküloz enfeksiyon hastalığı vasıtasıyla yakalanabilir. Bu sayede, en azından bazı hastalarda, enfeksiyon hastalığı hem daha etkin kontrol altına alınabilir hem de enfeksiyon hastalığının rekürsisi engellenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik granülomatöz hastalık, tekrarlayan tüberküloz, aspergilloz

## Giriş

Kronik granülomatöz hastalık (KGH), nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemindeki defektler

## Abstract

Chronic granulomatous disease (CGD) is an a primary immunodeficiency characterized by recurrent severe bacterial and fungal infections due to defects in the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase system. Both extracellular and intracellular pathogens such as mycobacterium tuberculosis also cause important infectious diseases in these patients. The diagnosis is usually made in early childhood. However, partial enzyme deficiencies may delay the diagnosis. We presented a patient who first had recurrent tuberculosis infectious disease and later developed pulmonary aspergillosis and was diagnosed with CGD. Primary immune deficiency should be considered in the differential diagnosis in cases of recurrent tuberculosis infectious disease. Patients with primary immunodeficiency, such as CGD, may be contracted by recurrent tuberculous infectious disease before developing invasive pulmonary aspergillosis. In this way, at least in some patients, the infectious disease can be controlled more effectively and the recurrence of the infectious disease can be prevented.

**Keywords:** Chronic granulomatous disease, recurrent tuberculosis, aspergillosis

sonucu tekrarlayan, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla karakterize heterojen, kalıtsal bir primer immünyetersizlik hastalığıdır (1). En sık X'e bağlı resesif formu görülmele birlikte, ülkemizde de sık görülen otozomal resesif formları da bu-

## Yazışma Adresi/Correspondence Address

Şefika İlknur Kökcü Karadağ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı,  
Samsun-Türkiye

E-mail: drilknurkoccu@gmail.com

Geliş Tarihi: 31.05.2021

Kabul Tarihi: 07.10.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.06.2022

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.  
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

lanmaktadır. Kronik granülomatöz hastalığı olan hastalarda mikobakteriyel hastalık bildirilmiştir. Ayrıca tekrarlayan tüberküloz tanısıyla takip edilen hastalarda altta yatan kronik granülomatöz hastalık olabilir (2). Burada başlangıçta tekrarlayan tüberküloz enfeksiyon hastalığı olan ve daha sonra pulmoner aspergilloz gelişen ve KGH tanısı alan bir hastayı sunuyoruz.

### Olgu Sunumu

On sekiz yaşında erkek hasta, akciğer grafisinde olası fungal enfeksiyon bulguları ve iyileşmeyen, tedaviye dirençli pnömoni nedeniyle kliniğimize sevk edildi. Hastanın inşaat işçisi olduğu öğrenildi.

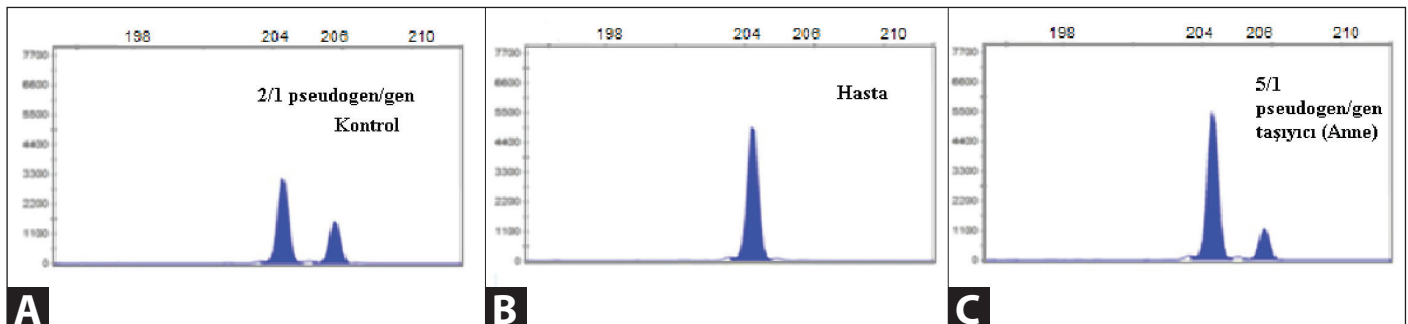
Hasta, Orta Anadolu'da yaşayan, Türk kökenli ve akraba olan ebeveynlerin çocuğu olarak dünyaya gelmişti. Çocukluğunda BCG aşısı sonrası progresif aksiller lenfadenopati, tekrarlayan deri apseleri ve uzun süreli antitüberküloz tedavisi öyküsü vardı. Hasta öksürük, gece terlemesi, kilo kaybı, alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla kliniğimize başvurdu ancak *M. tuberculosis* mikrobiyolojik ve serolojik olarak gösterilemedi. PPD (pürifiye protein derivesi) 16 mm olarak bulundu. Hastaya tüberküloz tanısı konuldu ve tüberküloz tedavisi başlandı. Tomografide sağ akciğerde yaygın kalsifikasyonlar ve nodüler infiltrasyonlar görüldü. Fizik muayenesinde solgun ve bitkindi, boyu 167 cm (3-10 persantil), kilosu 54 (<3 persantil), solunum sayısı 28/dk, nabızı 130/dk, arteriyel kan basıncı 100/60 mmhg ve ateşi 38.1°C'di.

İmmünolojik tetkikleri aşağıdaki bulguları ortaya koydu: WBC= 11800/mm<sup>3</sup>, lenfosit= 4560/mm<sup>3</sup>, nötrofil= 7240/mm<sup>3</sup>, hb= 10.3 g/dL, PLT= 436.000, IgG= 2830 mg/dL (907-1958), IgA: 373 mg/dL (96-465), IgM= 123 mg/dL (83-282), IgE= 3100 IU/mL idi ve lenfosit alt grupları normaldi. Hastanın öyküsünde yüksek IgG düzeyi ve tekrarlayan deri apseleri ile olası fungal pnömoni olduğundan, KGH'den şüphelenildi. Nötrofil oksidatif fonksiyonu dihidrorodamin testiyle kontrol edildi. Stimülasyon indeksi (SI) üç kat (normal 60-90 kat) bulundu. Böylelikle hastada oksidaz aktivitesinin azaldığı gösterildi.

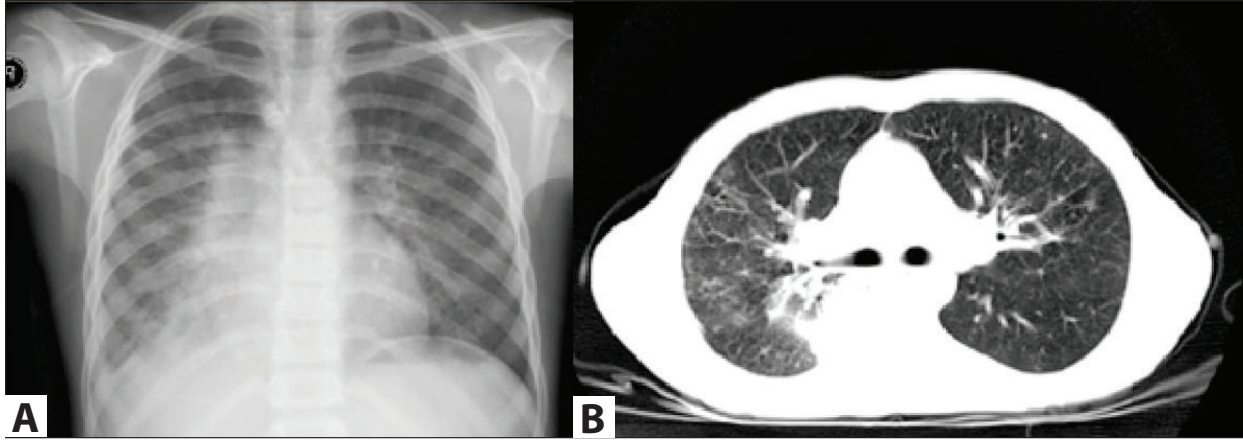
Hastanın annesinin dihidrorodamin testinde taşıyıcı paterni yoktu. Bu bulgular ışığında hasta rezidüel oksidaz aktivitesi SI> 3 olan KGH ön tanısı ile takibe alındı. Fonksiyonel ve genetik tanıları doğrulamak için KGH moleküler tanı merkezi olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi, İmmünoloji bölümüne kan örneği gönderildi. Akış sitometrisi ile KGH alt grup analizi yapıldı. P47-phox ekspresyonunun kaybolduğu bulundu. Bu nedenle hızlı genetik tanı için NCF1 geninin ekson iki başlangıcındaki hotspot mutasyonu (dGT delesyonu), ABI3500 x L altyapısı ile fragman analizi (gen taraması) yapılarak kontrol edildi. Gen taraması hastada sadece psödojen pik gösterdi ve ebeveynlerde psödojen/gen 5/1 heterozigot taşıyıcı anlamına geliyordu (normal; 2/1 psödojen/gen oranı). Bu veriler hastada NCF1 Ekson 2'de homozigot c.75\_76 delGT delesyonu olduğunu ortaya koydu (Şekil 1). Bu mutasyon durdurma kodonuna neden olur, p.Tyr26HisfsX26 noktasında bir aminoasit sentezinin kesilmesine ve p47-phox proteininin ekspresyonunun kaybolmasına yol açar. P47-phox, NADPH oksidaz kompleksindeki aktivite artırıcı moleküldür, p47-phox eksikliği, rezidüel oksidaz aktivitesi ile hafif hastalık fenotipine neden olur. Rezidüel oksidaz aktivitesi, geç tanı ve hafif fenotipin nedeni olabilir. Primer immünyetmezlik panelinde başka mutasyon tespit edilmedi.

Göğüs röntgeninde sağ orta lobda ana bronşu kaplayan infiltrasyon görüldü (Şekil 2a). Tomografide yaygın kalsifikasyonlar ve nodüler infiltrasyonlar görüldü (Şekil 2b). Mide aspiratlarında aside dirençli bakteri (ARB), balgam testlerinde tüberküloz PCR ve tüberküloz kültürü negatifti.

Transbronşiyal akciğer biyopsisinde materyal yetersiz bulundu. Galaktomannan testi yapılamadı. Spesifik ve nonspesifik antimikrobiyal tedavilere dirençli olan hasta, akciğer tomografisi bulgularına göre "olası pulmoner aspergilloz" olarak kabul edildi. (Şekil 2a). Vorikonazol günde iki kez 9 mg/kg dozu ile başlandı ve 8 mg/kg ile devam edildi (3). Hasta vorikonazole klinik, radyolojik ve serolojik yanıtlar verdi (Şekil 2b). Tedavi sonrası vorikonazol profilaksisine devam edildi.



Şekil 1. Akış sitometrisinde Dihidrodamin testinin değerlendirilmesi.



Şekil 2. Antifungal tedavi öncesi göğüs radyografisi ve toraks BT görüntüsü.

### Tartışma

Kronik granülomatöz hastalık, belirgin bir bakteri öldürme defektidir. NADPH oksidaz sistemi, beş alt birimden oluşan bir enzim sistemidir. NCF1 genindeki mutasyonun neden olduğu p47phox defektli KGH, otozomal resesif bir hastalıktır. X'e bağlı resesif hastaların çoğuna iki yaşından önce tanı konulurken, p47phox eksikliği olanlar geç tanı almaktadır (4,5).

Dört yaşında lenfadenit şikayeti olan hastamız iki kez tüberküloz tedavisi görmüş, ancak 16 yaşında en son KGH tanısı konmuştur. Ancak takip ve tedavideki aksaklıklar, klinisyenlerin gelecekteki vakalarda olası tedavi kesintilerine karşı da dikkatli olmaları gerektiğini düşündürmektedir.

Bu hastada olası pulmoner aspergilloz hastalığından önce BCG lenfadeniti ve tekrarlayan tüberküloz vardı. Sadece deri apsesi ve *Aspergillus* enfeksiyonu varlığında değil, BCGitis ve/veya tekrarlayan tüberkülozlu hastalarda da KGH gibi doğuştan gelen immünyetmezlik hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (6). BCG aşısı sonrası hastalarda aşı bölgesinden akan bir deri lezyonu olur. Şiddetli immünyetmezliği olan hastalarda görüldüğü şekliyle dissemine olması çok nadirdir.

Bustamante ve arkadaşları kronik granülomatöz hastalık ve mikobakteriyel hastalıkları incelediklerinde, 31 hastada (%44) tüberküloz, 53 hastada (%75) BCG aşılarının olumsuz etkileri ve 13 hastada (%18) hem tüberküloz hem de BCG-itis bildirmişlerdir. Bu hastaların hiçbirinde çevresel mikobakteriler olan *Mycobacterium leprae* veya *Mycobacterium ulcerans*'ın neden olduğu klinik hastalıklar yoktu. Bu hastalarda ortak bir özellik, erken yaşta tüberküloz gelişmesiydi. Mikobakteriyel hastalık, hastalarının %60'ında KGH'nin ilk klinik bulgusuydu (7). Hastamız ayrıca BCG lenfadeniti ve pulmoner tüberküloz nedeniyle iki kez antitüberküloz tedavisi almıştı.

Camcıoğlu ve arkadaşları 32 KGH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada buldukları enfeksiyöz ajanların *S. aureus* (%32.2), *Aspergillus fumigatus* (%16.1) ve *M. tuberculosis* (%12.5) olduğunu bildirmişlerdir. Bu hasta serisindeki altı olguda P47-phox defekti mevcuttu (6). Bu hastalar dış apsesi, deri apsesi, perianal apse, karaciğer apsesi, lenfadenit, orta kulak iltihabı, mikobakteri tüberküloz, hemofilus influenza Tip B pnömonisi, enflamatuvar bağırsak hastalığı ile takip ve tedavi edildi. Bizim olgumuzda da literatürle uyumlu olarak tüberküloz ve aspergilloz hastalığı mevcuttu.

Kliniğimizde daha önce olgu serisi olarak bildirilen üç hastada da P47-phox defekti saptandı (8). Bu olgu, tekrarlayan tüberküloz olduğu düşünülmesi ve tanının geç yaşta konulması ile diğerlerinden farklıdır. Sonuç olarak, akraba evliliklerinin yaygın olduğu durumlarda, tekrarlayan tüberkülozlu hastaların kronik granülomatöz hastalık yönünden incelenmesi gerekmektedir.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir ve Tasarım- ŞİKK, OU, MYK; Dizayn- ŞİKK, ŞK; Denetleme- AY, OU, MYK; Kaynaklar- ŞİKK, ŞK, MYK Veri toplanması ve/veya işlenmesi - ŞİKK, SK; Analiz ve /veya yorum- MYK, AY, OY; Literatür taraması - ŞİKK, SK, MYK; Yazıyı yazan - ŞİKK, MYK, ŞK; Eleştirel inceleme - MYK, AY, OU.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:3-10. [CrossRef]

2. 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.
3. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: Diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1096-113. [\[CrossRef\]](#)
4. Aygun D, Koker MY, Nepesov S, Koker N, van Leeuwen K, de Boer M, et al. Genetic characteristics, infectious, and noninfectious manifestations of 32 patients with chronic granulomatous disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181(7):540-50. [\[CrossRef\]](#)
5. Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K, Kılıç SŞ, Barlan I, Yılmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1156-63. [\[CrossRef\]](#)
6. Köker MY, Türe Z, Köker N, Metam G. An atypical case with chronic granulomatous disease and Kabuki syndrome. *Erciyes Med J* 2020;42/2:229-32. [\[CrossRef\]](#)
7. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E Jr, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(1):241-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Kutluğ Ş, Şensoy G, Birinci A, Saraymen B, Köker MY, Yıldırım A. Seven chronic granulomatous disease cases in a single-center experience and a review of the literature. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2018;36:35-41.