

Kronik Granülomatoz Hastalık

Prof Dr Mustafa Yavuz Köker

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

İmmünoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Kronik granülomatoz hastalık (KGH) primer immün yetmezlikler grubunda yer alan, mikroorganizmaların nötrofil ve fagositer hücreler tarafından öldürülme fonksiyonunun bozukluğu ile karakterize bir nadir hastalıktır. Görülme sıklığı 1/100-200 bin doğumda olmakla beraber toplumlarda değişiklik gösterebilir. En sık görülen ve *CYBB* genindeki mutasyonlar sonucu oluşan X-bağlı formda, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz kompleksinin en büyük bileşeni olan gp91-phox ünitesi eksiktir. KGH in diğer dört formu otozomal resesif (OR) karakterli olup *CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4* genleri tarafından kodlanan proteinlerden (p22-phox, p47-phox p67-phox, ve p40-phox) birisinin eksikliği sonucu oluşur. X-KGH dünyada KGH hastalarının %65'ini oluştururken, ülkemiz ve bölgemizde bu oran %40-50 düzeyindedir. Diğer taraftan akraba-arası evlilikler kaynaklı doğumların fazla olması nedeniyle OR-KGH yakın coğrafyamızda daha sık (%50-60) ortaya çıkmaktadır (1).

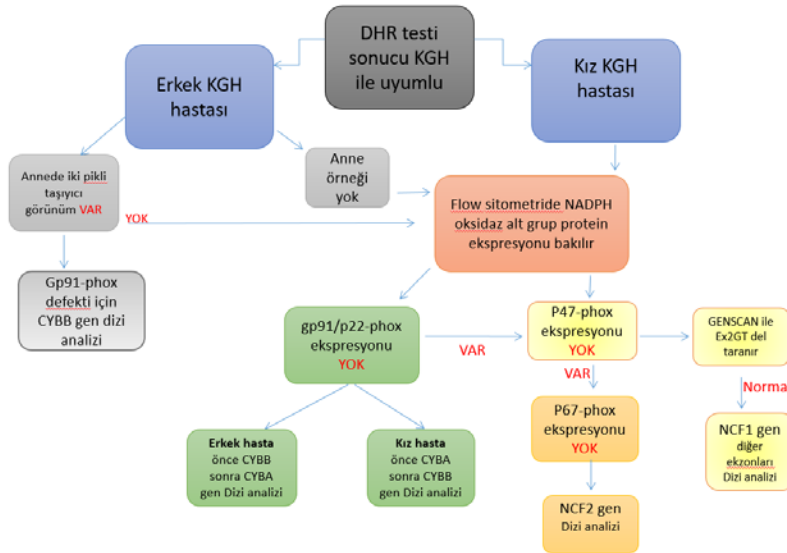
KGH' da temel patolojide, fagosit NADPH oksidaz enzim kompleksini oluşturan oksidaz proteinlerinden birinin eksikliği sonucu oksidaz kompleksi oluşamaz ve süperoksit anyonu (O_2^-) üretilemez. Bu durumda fagosom içerisinde pH düzeyi litik enzimlerin aktivasyonu sağlayacak (pH 4.5) düzeye inemez. Ayrıca, hücre içi mikroorganizmaların ürettiği katalaz varolan oksijen radikallerinin bir kısmını nötralize eder ve pH düzeyini (pH 6 \uparrow) yükseltir. Bu durumlarda fagosom içerisindeki litik enzimlerin aktivasyonu tam olarak sağlanamaz ve mikroorganizma yıkımı gerçekleşemez. Başta katalaz pozitif mikroorganizmalar olmak üzere *Staf aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nokardia* ve bazı mantarların (*Aspergillus*) öldürülememesi ile karakterize enfeksiyonlar görülür. Sistemin özellikle fazla inokülasyon ve maruziyet durumları ile baş edememesi, derin doku enfeksiyonlarının eşlik ettiği klinik prezantasyonları oluşturur.

Klinik prezantasyon: Akciğer, lenf nodları, karaciğer ve diğer viseral organları tutan, tekrarlayan bakterial ve fungal enfeksiyonlar öne çıkar. KGH da enfeksiyonların uzamasına bağlı olarak enfeksiyon bölgesindeki dokularda granuloma oluşumu gerçekleşebilir. Hipergamaglobulinemia (IgG yüksekliği), hepato-splenomegaly ve enterit sıklıkla izlenir. Özellikle erkek çocuklarda görülen X-KGH form genellikle 3 yaş öncesi dönemde ortaya çıkar ve daha ağır seyirlidir. Hafif seyirli fenotipler özellikle otozomal resesif form (p47-phox eksikliği) daha geç yaşlarda ortaya çıkabilir. X-bağlı formda annelerde taşıyıcı karakteri oluşturan hasta ve sağlıklı nötrofil popülasyonu

gözlenir. Annelerin yaklaşık %50 sinde hafif klinik bulgular izlenebilir. Bazı nadir durumlarda x-ch inaktivasyon sapmasına bağlı olarak kadınlarda KGH semptomları izlenebilir.

Tanı ve izlem

KGH da erken tanı, kalıcı doku hasarlarının önlenmesi ve konforlu yaşam idamesi için oldukça önemlidir. Bu amaçla ilk kullanılan temel test NBT yayma testidir. Son yirmi yılda akım sitometri ile DHR testinin tanıda yaygınlaşması ile beraber vaka sayılarında artış gözlenmiştir. Günümüzde KGH tanısall testlerinde ilk aşamada DHR 123 testi ile hastalığın laboratuvar tanısı kesinleştirilmektedir. DHR testinde nötrofil uyarımı protein kinaz C (PKC) yolağı üzerinden phorbol mristat asetat (PMA) aracılığı ile yapılmaktadır (2). Uyarım olmayan canlı nötrofiller KGH lehine yorumlanmaktadır. Ayrıca DHR testi ile X-KGH da anne taşıyıcılığı da belirlenebilmekte, dolayısıyla fenotipik ayırım kabaca yapılabilmektedir. DHR testinde nötrofil uyarım miktarını göstermek için stimülasyon indeksi (SI) kullanılmakta ve nötrofil aktivitesinin kaç kat arttığı gösterilebilmektedir. Normalde 70-100 kat artış beklenirken bazı durumlarda rezidüel aktiviteye bağlı olarak SI:3-10 arasında değerler alınabilmektedir. Bu durumlar varyant formlar ya da p47-phox eksikliği yönünden araştırılmaktadır. Ayrıca ek olarak NADPH oksidazı oluşturan hücre içi ve yüzey moleküllerinin ekspresyonu özgün antikorlarla akım sitometri ile ölçülerek subgrup tayini yapılmaktadır. KGH tanı çalışmalarında kullandığımız diyagram ektedir (şekil 1).



Şekil 1. Kronik Granülomatoz Hastalıkta Uygulanan Tanısal Algoritma

KGH tanısında İkinci aşamada hasta örneklerinden DNA eldesi sonrası gen ekspresyonu ve Sanger dizi analizi ile mutasyon taraması yapılarak genetik tanıya ulaşılır. KGH moleküler tanısında son yıllarda sanger sekans analizi yerine “next generation sequencing” (NGS) yöntemi ile taramalar kullanılmaya başlamıştır. Rezidüel aktivitelerin sıklıkla görüldüğü *NCF1* gen mutasyon taramalarında ise “pseudogene” bulunması ve bu gen’de bulunan “hot spot” mutasyonların tansısında daha hızlı ve ucuz sonuca ulaşılması nedeniyle gen-scan analiz yöntemi uygulanmada tercih edilmektedir (2).

Gelişen laboratuvar altyapısı ile beraber, son yıllarda NADPH oksidaz aktivitesinin düşük olduğu ara formların (p40-phox defekti ve Eros defektinin) olduğu anlaşılmıştır. Bu durum KGH tanısında yeni tartışmaları ortaya çıkarmış ve tanısal çalışmalar karmaşıklaşmıştır.

Tanı sonrası takipte antibiyotik ve antifungal içeren profilaksi yaşam boyu uygulanması gereklidir. Ciddi enfeksiyon dönemlerinde interferon-gama tedavi protokolüne eklenebilmektedir. Genetik tanı sonrası ailenin bilgilendirilmesi ve yeni çocuk isteklerinde danışmanlık verilmesi ailelerin yeni hasta hasta çocuk sahibi olmasını azaltacak önleyici bir yaklaşımdır.

Tedavi yaklaşımları: KGH klinik izlem ve yıllık kontroller oldukça önemlidir. KGH takibinde uygulanan yeterli dozda, düzenli antibiyotik / antifungal profilaksi birçok hastaya enfeksiyon olmadan uzun dönem yaşamı idame imkanı sunabilmektedir. Son yıllarda kemik iliği nakli işlemlerine erişimin fırsatının artması ile beraber başarılı sonuçlar alınmaktadır. Özellikle 10/10 uyumlu donörlerden yapılan nakiller uzun sağkalım periyodlarına ulaşılmaktadır. Kemik iliği naklinde iki kez sonuç alınamayan, iki yaş üzeri erkek çocuklarda gen tedavisi uygulanmalarında iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (3). X-CGD de gen tedavisinde bir yıllık uygulamada %10 NADPH oksidaz aktivitesinin korunabildiği gösterilmiştir (3).

NADPH oksidaz üzerinde diğer çalışmalar

NADPH oksidaz enziminin yaşamın birçok alanı ile yakından ilgisi vardır. Özellikle NADPH oksidaz enziminin fazla çalışması ve hücre içerisine alınan eksojen antijenlerin aşırı yıkımına bağlı olarak kanser (akciğer kanseri) gelişiminde etkin olan kanserojen ürünlerin ortaya çıkabildiği, bazı ilaç ve kemoterapötik ajanların NADPH oksidaz enzimi ile sıkı bir etkileşime girdiği bilinmektedir. Bazı kemoterapötik ajanların ototoksik etkilerinin NADPH oksidaz ilişkili olduğu, aminoglikozidler gibi antibiyotiklerin ototoksik işitme kayıplarına neden olmasında kohlea “hair” hücrelerinde NOX3 (NADPH oksidaz doku izomeri) aşırı aktivasyonuna bağlı doku hasarının neden olduğu düşünülmektedir (4,5). Ayrıca, bireysel ilaç tedavilerine farklı yanıtlarının arka planında NADPH oksidaz enziminin var olan genomik polimorfizmin de etken olabileceği ve NADPH oksidaz enziminin bu etkilerinin yaşlanma ile yakın bir ilişkisi olduğu yönünde bilgiler vardır. Bu vesile ile

bireye özgü NADPH oksidaz indeksinin belirlenebilmesi konusundaki araştırmaların gelecekte artacağını öngörmekteyiz.

Referans:

1. Köker MY, Camciođlu Y, van Leeuwen K, Roos D. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132 (5): 1156-1163e5.
2. Roos D., de Boer M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2014;175:139–149.
3. Booth C, Kohn DB, Kang EM et al. Effective lentiviral gene therapy for x-linked chronic granulomatous disease. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(16-141):092.
4. Kim, Hyung-Jin, et al. "Roles of NADPH oxidases in cisplatin-induced reactive oxygen species generation and ototoxicity." *Journal of Neuroscience* 30.11 (2010): 3933-3946.
5. Bánfi, Botond, et al. "NOX3, a superoxide-generating NADPH oxidase of the inner ear." *Journal of Biological Chemistry* 279.44 (2004): 46065-46072.