

Olgu Sunumu/ Case Report

Yaygın BCG enfeksiyonu olan IL12R defekti olgusu

A child diagnosed as IL12R defect with disseminated BCG infection

Alişan Yıldırım^a, Erdem Ak^b, Şule Akyol^b, Recep Sancak^a, Capucine Picard^c, Figen Doğu^d, Aydan İkinciogulları^d

^a Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji BD, Samsun

^b Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Samsun

^c Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, INSERM U. 550, Paris, France

^d Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji BD, Ankara

MAKALE BİLGİLERİ

Makale Geçmişi:

Geliş 02 / 11 / 2009

Kabul 24 / 02 / 2010

*** Yazışma Adresi:**

Alişan Yıldırım

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk İmmünoloji ve Allerji B.D.

Kurupelit, Samsun

e-posta: yildiran@omu.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

BCG enfeksiyonu

IL12R defekti

Aşılama

Key Words :

BCGitis

IL12R defect

Vaccination

ÖZET

IL12R defekti mendelian mikobakteriyel yatkınlık hastalığı (MMYH)'nın en sık görülen sebebidir. BCG enfeksiyonu ile ilk bulgularını verebilir. BCG aşısı yerinde geçmeyen yara, eklem şişlikleri, hepatosplenomegali ve nötropeni sebebi ile yıllarca genel pediatri polikliniğinde izlenen 9 yaşında erkek hasta sunuldu. Hasta lenfositleri in vitro IL12 uyarısına IFN γ cevabı vermediği için, bu hastanın IL12R defekti olduğu düşünüldü. BCG aşısı yerinde enfeksiyon gelişen hastalar MMYH açısından değerlendirilmelidir.

J. Exp. Clin. Med., 2010; 27: 85-87

ABSTRACT

IL12R defect is the most common genetic etiology of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD). It can be firstly diagnosed as BCGitis. Nine year old boy admitted with ulcerative lesion on second BCG vaccine site. He sometimes experienced arthritis, hepatosplenomegaly and neutropenia. The lymphocytes of the child has no response to IFN γ in vitro, the patient diagnose as IL12R defect. The patients who have BCGitis should be evaluated for MSMD.

J. Exp. Clin. Med., 2010; 27: 85-87

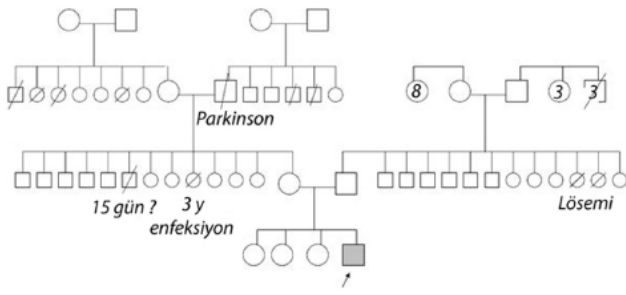
© 2010 OMÜ Tüm Hakları Saklıdır.

1. Giriş

Mendelian mikobakteriyel yatkınlık hastalığı (MMYH, OMIM 209950) BCG aşısı veya 'nontüberküloz çevresel mikobakteriler' gibi zayıf patojenlerle oluşan enfeksiyonlara doğuştan yatkınlık olarak tanımlanmıştır. Mendelian geçiş, hastalık fenotipinin tek bir gendeki mutasyon ile ortaya çıkmasıdır. Bugün için MMYH'nın beş otozomal, bir X'e bağlı gen ile ilişkili 13 ayrı mendelian geçişi bilinmekte olup, en sık görülen tipi IL12RB1 defektidir (Al-Muhsen ve Casanova, 2008). BCG aşısı yerinde geçmeyen yara, eklem şişlikleri, hepatosplenomegali ve nötropeni olan, in vitro IL12'ye IFN γ cevabı olmaması sebebiyle IL12R defekti olduğu düşünülen, yaygın BCG enfeksiyonu ile seyreden bir MMYH vakası sunuldu.

2. Olgu

Sekiz yaşında erkek çocuk; ikinci BCG aşısı yerinde geçmeyen yara, eklem şişlikleri, bacak ağrıları, dış eti ve burun kanaması şikayetleri ile kliniğimize getirildi. Hikayesinden anne-baba akrabalığı olmadığı (Şek. 1), genel polikliniğimize ilk defa üç yaşında olmak üzere bacak ağrısı, dizlerinde şişlik ve katılma şikayetleri ile getirildiği, anemi, hepatosplenomegali ve zaman zaman nötropeni olduğu belirlendiği, bir yıl önce oligoartiküler juvenil artrit teşhisi ile naproksen verildiği öğrenildi. Çocuk Allerji Kliniği tarafından başlanan INH ve rifampisin tedavisini 7 aydır almasına rağmen şikayet ve bulgularında düzelme elde edilememiştir. Fizik muayenesinde ağırlık ve boyunun 3 persentilin altında olduğu, diş çürükleri,



Şek. 1: Anne-baba akrabalığı olmayan hastanın soyağacı.

BCG lezyonu (5x4 cm) (Şek. 2 A ve B) ve traube alanının kapalı olduğu belirlendi. Laboratuvar incelemelerinde, Hb 11,8 gr/dl, trombosit 165000/mm³, MPV 9,9 fl, MCV 69 fl, TGS 1540/mm³, TLS 1730/mm³, IgG 1100 mg/dl (N: 700-1630), IgA 165 mg/dl (N: 62-390), IgM 125 mg/dl (N: 47-484), IgE 91 IU/ml, C3 1,31 g/L (N: 0.8-2), C4 0,17 g/L (N: 0.15-5), direk Coombs, ANA ve Anti-DNA negatif, PPD anerjik, izohemaglutininin 1/8 pozitif, anti-HIV ise negatif idi. Daha önce yapılmış olan FMF gen analizi negatif ve cilt biyopsisinde kronik iltihap ile uyumlu lenfoplaz-



A)



B)

Şek. 2 A ve B: Hastanın BCG aşısı yerindeki lezyonun (BCGitis) bir yıl ara ile görünümü.

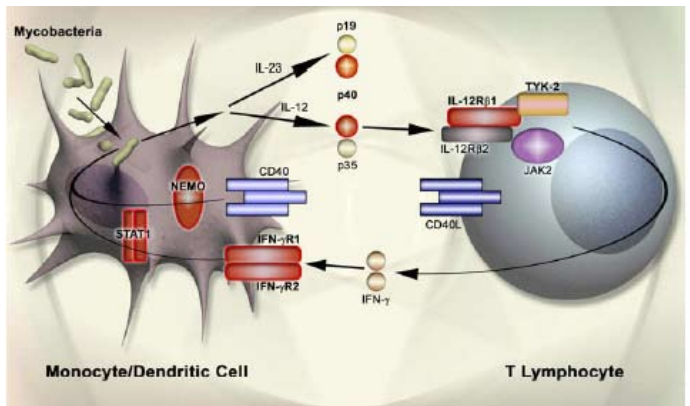
mositer infiltrasyon gözlenmişti. Akciğer grafisi ve göğüs tomografisi normal olup, küçük bir timusu vardı (Şek. 3). Batın ultrasonografisinde sağ alt kadranda en büyüğü 7x4 cm olan üç adet hipoekoik lenf nodu izlendi. Lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesinde; CD3+CD16+56- %75 (57-81), CD3-CD16+56+ %5.5 (8-28), CD3+CD4+ %21 (24-47), CD3+CD8+ %44.4 (17-37), CD19 %18 (10-27), CD212 (IL12Rβ1 alt ünitesi) %53 idi. Hastanın 72 saatlik T lenfosit aktivasyonunda CD69 ekspresyonu düşük ancak CD25 ekspresyonu normal bulundu. NBT ve oksidatif burst testleri de normal idi. Paris Génétique Humaine des Maladies Infectieuses laboratuvarında IL12 ve IFNγ ile yapılan in vitro değerlendirmede, hasta lenfositlerinin IL12 ile uyarıldığında IFNγ üretmediği gösterildi. Hastanın almakta olduğu ikili antitüberküloz tedaviye 1 mg/kg'den klofazimin eklendi. Bu tedavi ile bir yıl takip edilen hastanın dalağının küçüldüğü, ağırlık ve boyunun 25-50 percentile geldiği, nütropenisinin olmadığı ancak BCG lezyonunun düzelmediği gözlemlendi. Bu sebeple IFNγ tedavisi başlanması planlandı.



Şek. 3: Hastanın ilk akciğer grafisi.

3. Tartışma

Genel pediatri polikliniğinde yıllarca eklem şişlikleri, ağrılar, nütropeni, hepatosplenomegali sebebi ile takip edilen, ikinci BCG aşısı yapıldıktan sonra aşı yerin-



Şek. 4. IL12-IFNγ aksında MMYH'a sebep olan gen ürünleri olan proteinler kırmızı ile gösterilmiştir (Al-Muhsen ve Casanova, 2008). Hastanın T lenfositleri IL12Rβ1 ifade etmesine rağmen, işlevsiz oldukları için IL12 uyarısına IFNγ cevabı alınmadı.

de lezyon gelişen ve şikayetleri artan hastaya immünolojik değerlendirme sonucunda MMYH teşhisi konuldu, üçlü antitüberküloz tedavi ile klinik düzelme sağlanmakla beraber, tam şifa elde edilemedi. Paris Génétique Humaine des Maladies Infectieuses laboratuvarında yapılan testler ile hasta lenfositlerinin in vitro ortamda IL12 'ye IFNg cevabı oluşturmadığı gözlemlendi. Lenfosit yüzeyinde CD212 (IL12R β 1 alt ünitesi) ifade etmesine rağmen genetik defektin MMYH'nın en sık görülen sebebi olan IL12R defekti olduğu, yani reseptörün işlevsiz olduğu düşünüldü (Şek. 4) (Al-Muhsen ve Casanova, 2008).

KAYNAKLAR:

Al-Muhsen, A., Casanova, J.L., 2008. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 122, 1043-1051.

IL12R gen defekti olan hastalar genellikle BCG enfeksiyonu ile gelirler. Bu hastalar aynı zamanda salmonella enfeksiyonlarına da duyarlıdırlar. MMYH'nın en sık görülen gen defekti olmakla birlikte, genellikle hücre yüzeyinde ifadesinin olmaması ile görülür, sunulan hastada olduğu gibi işlevsiz reseptör ifadesi nadir görülür. Hastaların prognozu antitüberküloz tedavi ve gerekirse IFNg kombinasyonu ile iyidir (Al-Muhsen ve Casanova, 2008). Sonuç olarak, BCG aşısı yerinde enfeksiyon gelişen hastalar MMYH açısından değerlendirilmelidir.