



# Aksiller Lenfadenopati: Tek Bir Lenfadenopati ile Kronik Granülomatöz Hastalık Tanısı Alan Çocuk Hasta

*Axillary Lymphadenopathy: Only Presentation in an Infant Diagnosed with Chronic Granulomatous Disease*

Pınar Gür Çetinkaya, Deniz Çağdaş Ayvaz, İlhan Tezcan

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı, Pediatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

## ABSTRACT

Lymphadenitis is one of the most striking findings in chronic granulomatous disease (CGD). Re-current infections with catalase positive microorganisms cause mortality and morbidity in these patients. Although hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has many complications, it is the only curative treatment in CGD. The patient in this report presented with a persistent left axillary lymphadenopathy and was diagnosed with X-linked CGD. The patient underwent a fully HLA-matched unrelated donor HSCT, and full donor chimerism was provided.

**Key words:** chronic granulomatous disease; lymphadenopathy; hematopoietic stem cell transplantation

## ÖZET

Lenfadenit, kronik granülomatöz hastalığın (KGH) en belirgin bulgularından biridir. Katalaz pozitif mikroorganizmalarla tekrarlayan enfeksiyonlar, bu hastalarda mortalite ve morbiditeye neden olurlar. Hematopoetik kök hücre naklinden (HKHN) sonra pek çok komplikasyon görülmesine rağmen, KGH'deki tek kesin tedavi yöntemi değildir. Bu çalışmadaki olgumuz, persistan sol aksiller lenfadenopati ile başvurmuş olup bu sayede X'e bağlı KGH tanısı almıştır. Hastaya HLA tam uyumlu aile dışı vericiden başka bir merkezde HKHN yapıldı ve tam donör kimerizm sağlandı.

**Anahtar kelimeler:** kronik granülomatöz hastalık; lenfadenopati; kök hücre nakli

## Giriş

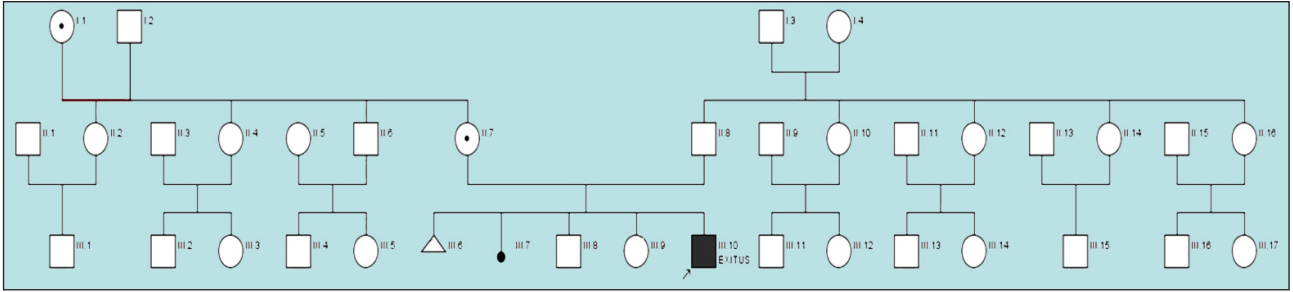
Kronik granülomatöz hastalığı (KGH), yetersiz nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesi nedeniyle tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla karakterize primer immün yetmezliktir<sup>1</sup>. Hastalık, hem otozomal resesif (CYBA/p22<sup>phox</sup>, NCF1/p47<sup>pho</sup>, NCF2/p67<sup>phox</sup>, NCF4/p40<sup>phox</sup>) hem de X'e bağlı (CYBB/gp91<sup>phox</sup>) geçiş göstermektedir<sup>2, 3</sup>. KGH'da lenfadenit, KGH'da sıklıkla görülmekte olup en çok izole edilen patojenler *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* ve *Aspergillus*'tur<sup>4, 5</sup>. Antimikrobiyal ilaçlar ve immüno-modülatör ajanlar enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi açısından birincil yöntem olsa da hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) KGH'deki tek kesin tedavi metodudur<sup>6, 7</sup>. Bu çalışmada, ilk ve tek hastalık bulgusu sol aksiller lenfadenopati olup X'e bağlı KGH tanısı alan hasta, literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı anne ve babadan doğan 13 aylık bir erkek hasta bir sağlık kuruluşundan sol aksiller bölgesinde yer alan persistan lenfadenopati bulgusunun değerlendirilmesi için bölümümüze sevk edildi (Şekil 1). Anamnezinde hastanın, 3 aylıktan beri tekrarlayan oral aftöz lezyon ve diaper dermatit şikayetleri vardı. Ailesi, 9 aylıktan hastanın sol koltuk altında ele gelen lenf bezini fark etmişlerdi.

**İletişim/Contact:** Pınar Gür Çetinkaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı, Türkiye • **Tel:** 0312 305 11 74 / 1172 • **E-mail:** pinar\_gur3334@hotmail.com • **Geliş/Received:** 02.09.2019 • **Kabul/Accepted:** 06.11.2019

**ORCID:** Pınar Gür Çetinkaya, 0000-0002-2138-802X • Deniz Çağdaş Ayvaz, 0000-0003-2213-4627 • İlhan Tezcan, 0000-0001-7257-4554



Şekil 1. X'e bağlı kalıtım gösteren KGH tanı hastanın aile ağacı (○, hastalık taşıyıcısı; △, ölü doğum, taşıyıcılık veya hastalık durumu bilinmemekte; ↓, abortus).

Hastayı götürdükleri yerel bir hastanede uygulanan antibiyotik tedavisine rağmen, sol aksiller lenf nodu gerilememişti. Tüberküloz lenfadenit ayırıcı tanısı ile yapılan ppd testi 23 mm olarak saptanması üzerine hastaya altı ay boyunca anti-tüberküloz tedavi (izoniazid 5 mg/kg/gün ve rifampisin 10 mg/kg) verilmiş ancak düzelme gözlenmemişti.

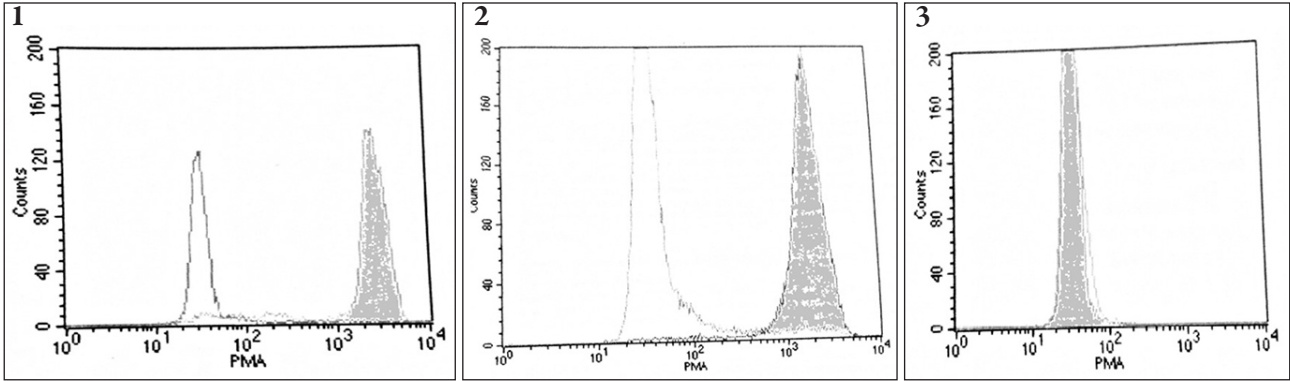
İleri tetkiki amacı ile bölümümüze yönlendirilen hastanın yapılan muayenesinde sol aksillada ele gelen lenf nodu ultrasonografi ile değerlendirildiğinde lenf nodunun 24x10 mm çapında kalsifiye granülatöz yapıda olduğu raporlandı. Tüm nedenler (enfeksiyonlar, malignite ve tüberküloz) ekarte edilen hastada, immün yetersizlik ön tanısı ile alınan kan örneklerinde iki kez Nitroblue tetrazolium (NBT) testi çalışıldı ve her iki test sonucu sağlıklı kontrolün %50'si olarak bulundu (Tablo 1). Hastanın sonrasında yapılan Dihidrorhodamin oksidasyon (DHR) testi de KGH ile uyumluydu. CYBB (cytochrome b-245 beta chain) geni 6. exonunda yer alan (c.665A>G) missense mutasyon (X'e bağlı kalıtım gösteren KGH) tespit edildi (Şekil 2). Tanı konulduktan sonra hastaya antibakteriyel (trimetoprim-sülfametoksazol) ve antifungal (itakonazol) profilaksileri başlandı. Hasta 5 yaşındayken HLA tam uyumlu aile dışı vericiden başka bir merkezde HKHN yapılmak üzere yatırıldı. Hazırlık rejimi alırken ağır nötropeni ve sepsisemi gelişmesi nedeniyle uzun süre yoğun bakım ünitesinde izlenen hastada HKHN sonrasında tam donör kimerizmi sağlandı.

## Tartışma

KGH, nadir görülen bir primer immün yetmezlik olup otozomal resesif veya X'e bağlı olarak kalıtım göstermektedir<sup>8</sup>. Hastalar, mortaliteyi artıran fungal ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkındırlar. Hastalığın şiddeti ve mortalitesi rezidüel NADPH oksidaz aktivitesi ve hastadaki moleküler defekt ile ilişkilidir<sup>9</sup>.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar ve klinik bulguları

Başvurudaki yaş (ay)	13
Geçirilen enfeksiyonlar ve hastanın şikayetleri	Oral monilyazis, pnömoni, diaper dermatit, sol aksiller lenfadenopati
Fizik muayene bulguları	Sol aksiller lenfadenopati (1,5x1 cm boyutunda)
Tam kan sayımı	
Hemoglobin (g/dl)	11,2
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	13100
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	427000
Absolü lenfosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	6200 (1700-6900)
Absolü nötrofil sayısı (/mm <sup>3</sup> )	5100
Serum immunoglobulinleri	
IgA (mg/dl)	52,4 (26-296)
IgG (mg/dl)	821 (604-1941)
IgM (mg/dl)	95,3 (71-235)
Total IgE (IU/ml)	86,3
Lenfosit alt grupları (% / sayı) (/µl)	
CD3	%49 (43-76) 6419 (900-4500)
CD4	%28 (23-48) 3144 (500-2400)
CD8	%21 (14-33) 2751 (300-1600)
CD16-56	%18 (4-23) 2358 (100-1000)
CD19	%32 (14-44) 4192 (200-2100)
CD11b	%98
CD18	%97
NBT	%50
Mutasyon sonucu	Ekzon 6 yer alan CYBB geni (c.665A>G)



**Şekil 2.** Hasta, hastanın annesi ve sağlıklı kontrolün nötrofillerinden çalışılan Dihydrodamine (DHR) histogram görüntüleri (1. Sağlıklı kontrolün DHR görüntüsü 2. Hastanın annesinin DHR görüntüsü [Taşıyıcı] 3. Hastanın DHR görüntüsü).

Lenfadenopati, KGH'de sık görülen bir bulgu olup çoğu vakada hastamızda olduğu gibi herhangi bir patojen izole edilmez<sup>6</sup>. Büyük, tek merkezli bir çalışmaya göre, lenfadenit, KGH'de en sık görülen belirti olarak bulunmuştur<sup>10</sup>. Hastamıza da antibiyotik ve antitüberküloz tedaviye rağmen devam eden persistan sol aksiller lenfadenopati nedeniyle KGH tanısı konuldu. Olgumuzda, CYBB (cytochrome b-245 beta chain) geni 6. exonunda yer alan (c.665A>G) missense mutasyonu saptandı. Missense mutasyon olan X'e bağlı KGH tanılı hastaların çoğunda, NADPH oksidaz fonksiyonlarının kısmen korunduğu gösterilmiştir ( $X91^{-}$ )<sup>2</sup>.

Her ne kadar HKHN, KGH'deki tek kesin tedavi yöntemi olsa da, hastalık kronikleştiğinde veya komplikasyon geliştiğinde HKHN yapıyor olması bu hastalarda yüksek komplikasyon ve ölüm riski taşımaktadır<sup>11</sup>. Literatürde HKHN yapılmış KGH tanılı hastaların çoğunda olgumuzda olduğu gibi başarı sağlanmış<sup>11-13</sup> ve sağkalım oranı yaklaşık %80 olarak verilmiştir<sup>12</sup>. Ancak bazı hastalar<sup>11-13</sup>, hazırlık rejimi alırken GVHD veya HKHN sonrası gelişen enfeksiyonlar nedeniyle ölmüşlerdi. Sonuç olarak, HKHN kesin tedavi yöntemi olmakla beraber çoğu vakada klinik durumu kötüye gittiğinde uygulandığından komplikasyon ve mortalite oranı yüksek olabilmektedir<sup>11-13</sup>.

Lenfadenopati, çocuklarda sıklıkla görülen benign bir durumdur. Lenf nodunun büyüklüğü, yapısı ve tedaviye yanıt, altta yatan kronik hastalık açısından ipucu olmaktadır. Enfeksiyonlar, malignite ve tüberküloz, soliter persistan lenfadenopatiden sorumlu en önemli hastalıklardır. KGH, tek ve inatçı lenfadenopatisi olan çocuk hastaların ayırıcı tanısında, herhangi bir enfeksiyon veya enflamasyon belirtisi olmadığı durumda mutlaka düşünülmalıdır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Tüm yazarlar makalenin son halini onaydılar.

Ebeveynler/veliler yazılı onay verdi.

## Kaynaklar

1. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 2000;79(3):170-200.
2. 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* 2000;79(3):155-69.
3. Matute JD, Arias AA, Wright NA, Wrobel I, Waterhouse CC, Li XJ, et al. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood* 2009;114(15):3309-15.
4. Greenberg DE, Ding L, Zelazny AM, Stock F, Wong A, Anderson VL, et al. A novel bacterium associated with lymphadenitis in a patient with chronic granulomatous disease. *PLoS Pathog* 2006;2(4):260-7.
5. Kulkarni M, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Taur P, Terrance A, et al. Clinical, Immunological, and Molecular Findings of Patients with p47phox Defect Chronic Granulomatous Disease (CGD) in Indian Families. *J Clin Immunol* 2016;36(8):774-84.
6. Van den Berg JM, Van Koppen E, Åhlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PloS one* 2009;4(4):1-10.
7. Seger RA. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(2):195-208.
8. Åhlin A, Boer M, Roos D, Leusen J, Smith C, Sundin U, et al. Prevalence, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden. *Acta Paediatr* 1995;84(12):1386-94.

9. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2010;363(27):2600–10.
10. Bortoletto P, Lyman K, Camacho A, Fricchione M, Khanolkar A, Katz BZ. Chronic granulomatous disease: a large, single-center US experience. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(10):1110–4.
11. Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, Blanche S, Bordigoni P, Di Bartolomeo P, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985–2000. *Blood* 2002;100(13):4344–50.
12. Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, Carter CS, Childs R, Gallin JJ, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 2001;344(12):881–8.
13. Schuetz C, Hoenig M, Gatz S, Speth F, Benninghoff U, Schulz A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation from matched unrelated donors in chronic granulomatous disease. *Immunol Res* 2008;44(1–3):35–41.