

Yineleyen Cilt İnfeksiyonlarıyla Seyreden Lökosit Adezyon Defekti Vakası

Müferet ERGÜVEN *, Sinem KARACA ATAKAN **, Asuman KIRAL ***

Yineleyen Cilt İnfeksiyonlarıyla Seyreden Lökosit Adezyon Defekti Vakası

Lökositlerin adezyonu yeterli inflamasyon oluşması için başlıca rolü oynar. Bu çok aşamalı bir süreçtir. Bilinen iki adezyon molekülünün eksikliği sonucunda lökosit adezyon defekti sendromları oluşur. Yara iyileşmesinde gecikme, yineleyen infeksiyonlar ve lökositoz ile karakterizedir. Perineal bölgede ve ağızda dirençli ülserle lezyonlarla başvuran dokuz aylık erkek hastada lökositozun uzun süredir varlığı saptanınca CD18 ve ilişkili CD11a, CD11b, CD11c düzeyinin düşüklüğü klinik bulgularla birleştirilerek LAD-1 tanısı konmuştur.

Anahtar kelimeler: Lökosit adezyonu, yineleyen infeksiyon, inflamasyon defekti

Çocuk Dergisi 2009; 9(2):96-99

Leucocyte Adhesion Defect With Recurrent Skin Infections

Leucocyte adhesions play a leading role for adequate inflammation. This is a multistep process. Leucocyte adhesion defect syndrome occurs due to the lack of two known adhesion molecules. These syndromes are characterized by delay in wound repair, recurrent infections and leucocytosis.

A nine-month boy presented with resistant ulcerated lesions at perineal and oral regions. The levels of CD18 and related CD11a, CD11b, CD11c were found to be low. Persistent leucocytosis, low levels of CD cells and the clinical findings led to the diagnosis of LAD-1.

Key words: Leucocyte adhesion, recurrent infections, inflammation defect

J Child 2009; 9(2):96-99

GİRİŞ

İnflamasyon alanına lökositlerin toplanmasında adezyon moleküllerinin görevi büyüktür. Adezyon molekülleri enflamasyonda lökositler ile damar endotel hücreleri arasındaki ilişkiyi sağlar ^(1,2). Bu ilişki endotel hücresinin aktivasyonu, lökositlerin tutunma ve yuvarlanması, lökositlerin aktivasyonu, endotel hücresine adezyonu ve tutunması ile migrasyon gibi aşamalar sonucu oluşur. Selektinler ve ligantlar ilk aşama olan tutunma ve yuvarlanmada rol oynar. İntegrinler transmembranal hücre proteinleridir, adezyonda görevlidirler. Migrasyon ise “junctional” adezyon moleküllerince sağlanır. Bu moleküllerin eksiklikleri Lökosit Adezyon Defekti (LAD)

Sendromlarını oluşturur. Nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçü engellenerek yetersiz inflamatuvar yanıt oluşur. Üç farklı tipi bulunan bu sendromlar birbirlerinden klinik farklarla ayrılır.

Kliniğimize yineleyen ve tedaviye yanıt vermeyen cilt infeksiyonları nedeniyle başvuran hastanın nekroze olup, ülserleşen ancak püü oluşturmayan cilt lezyonları ve antibiyotik tedavisine dirençli lökositozu bulunması sonucu araştırılarak tanı alan hasta çok seyrek görülmesi nedeniyle sunuldu.

VAKA SUNUMU

Sekiz aya kadar herhangi bir sağlık sorunu olmayan dokuz aylık erkek hasta öksürük, ateş, ağızda ve perineal bölgedeki yaralar nedeniyle bir kamu hastanesinde yaklaşık üç hafta yatırıldıktan sonra yaralarının kontrol altına alınmaması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastaya iki hafta intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanmıştı. Hastanın boyu 50. persantilde, tartısı ve baş çevresi 3. persantilin altındaydı. Genel

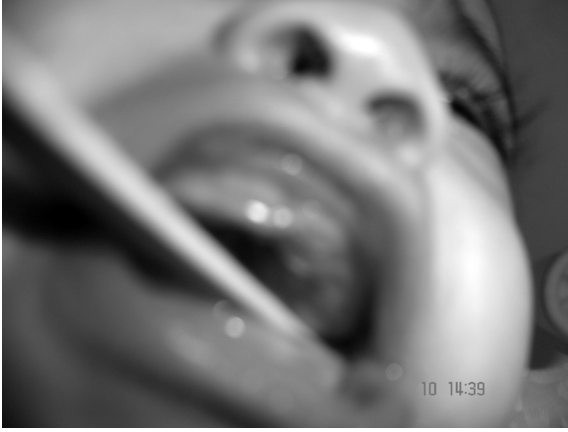
Alındığı tarih: 06.03.09

Kabul tarihi: 10.03.09

* İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği Klinik Şefi, Uz. Dr.

** İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği Asist. Dr.

*** İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği Klinik Şef Yardımcısı, Uz. Dr.



Resim 1.



Resim 3.



Resim 2.

durumu kötü, huzursuz, ajite ve dehidrateydi. Ağız içinde doku kaybıyla giden ülsere lezyon ve aftöz stomatit, perineal bölgede bir tane yaklaşık 3x3 cm boyutlarında ülsere, birkaç tane daha küçük veziküler lezyon bulunmaktaydı. Hastanın umbilikal hernisi vardı. Akciğer sesleri bilateral kaba, sekretuar raller mevcuttu. Diğer sistem bulguları doğaldı. Laboratuvar bulgularında idrarında özellik saptanmayan hasta hemoglobin 10.5 g/dL, ortalama eritrosit hacmi 64.4 fL, lökosit sayısı 22400/mm³, trombosit sayısı 758000/mm³, açlık kan şekeri 86 mg/dL (N:60-100 mg/dL), kalsiyum 8.7 mg/dL (N:8.8-10.8 mg/dL), albumin 3.2 g/dL, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı normal sınırlardaydı. Eritrosit sedimentasyon hızı 35 mm, CRP:16.3 (0.8'e göre) bulundu. Hastaya ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Yaraları için plastik cerrahi konsültasyonu istendi, pansuman ve lokal tedavi ile yaralar kontrol altına

alındı. Viral göstergeler negatifti. Kan, idrar, BOS, dışkı ve yara kültürlerinde üreme olmadı. İmmunglobulin düzeyleri normal bulundu. Trombositozu değerlendirmek için yapılan periferik yaymada toksik granülasyon saptandı, atipik hücre izlenmedi. Kemik iliği aspirasyon materyali normaldi.

İmmun profili değerlendirildiğinde yaşına ve cinsine göre normal düzeylerde bulundu. Periferik kan lenfositlerinin (% 43) immunfenotipik analizinde T hücre oranı % 62 (CD4:% 42, CD8:23), B hücre oranı % 21, NK oranı %8 olarak belirlendi (Normal sınırlar içinde periferik kan immunprofili). Hastanın CD18 akım sitometri analizinde CD18 oranı % 16, CD11a+CD18+ % 17, CD11b+CD18+ % 1, CD11c+CD18+ % 1 saptandı. Tüm sonuçlar yineleyerek kontrol edildi. Hastanın nötrofillere ait fagositoz, oksidatif patlama ve kemotaksi indeks değerlerini >1.5 normal olarak değerlendirildiğinde fagositoz 1.58, oksidatif patlama 1.89, kemotaksi 1.43 olarak bulundu. NBT testi normaldi. Mevcut klinik bulgularla birlikte değerlendirilen laboratuvar parametreleri sonucunda hastamıza Lökosit Adezyon Defekti tanısı konularak antibiyotik profilaksisi ile birlikte kemik iliği transplantasyonu için yönlendirildi.

TARTIŞMA

İnflamatuvar yanıtta lökositler ile damar endotel hücreleri arasında ilişki adezyon molekülleri ile sağlanır. Bu moleküllerdeki eksiklik LAD sendromlarına neden olur:

LAD-1: β 2 integrinin lökosit yüzeyindeki eksikliği sonucu oluşur. Adezyon aşamasının bozuk-

luğudur. CD 18'in lökosit yüzeyinde eksikliği nedeniyle oluşur.

LAD-2: E ve P selektinin ligandındaki defekt sonucu tutunma ve yuvarlanma gerçekleşemez. Sialyl Lewis X (CD 15) ve selektinlerin fukosillenmiş ligant eksikliği vardır ⁽³⁾.

LAD-3: $\beta 2$ 'nin aktive olamaması sonucu oluşur, LAD-1'e benzerlik gösterir.

Klinik olarak LAD-1 göbük kordonunun geç düşmesi, omfalit, ağır periodontit, gingivitis, lökositoz ($>15000/\text{mm}^3$), deride, solunum yollarında, perirektal bölgede tekrarlayan, nekroz ve ülserasyona eğilimli infeksiyonlarla seyreder. LAD-2'de göbük kordonunun düşme zamanı normaldir, mental retardasyon, boy kısalığı, tipik yüz görünümü ve Bombay kan grubu fenotipine rastlanır. Püy oluşmayan cilt infeksiyonları görülür ^(4,5). Tanı lökositler üzerinde LAD-1'de CD 18'in azlığının/yokluğunun, LAD-2'de CD 15'in yokluğunun gösterilmesi ile konur. Tedavide LAD-1'de kemik iliği transplantasyonu şart iken LAD-2'de infeksiyon profilaksisi ve diyet ile fukoz verilmesi denenebilir.

Hastamızın da tanısını aldığı lökosit adezyon defekti tip-1; $\beta 2$ integrin ailesinin CD18 molekülünü kodlayan 21. kromozomun uzun kolunda (21q22.3) bulunan ilgili gendeki mutasyon sonucu CD18 molekülünün lökosit yüzeyindeki eksikliğine bağlıdır ^(1,2,6-9). İntegrindeki defekt nedeniyle adezyon aşamasında bozukluk mevcuttur. Otozomal resesif kalıtım gösterir. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte Etzioni ve ark.'nın ^(10,11) yaptığı çalışmalarda bu güne kadar 200 civarında hasta bildirildiği saptanmıştır.

Yaşamı tehdit eden bakteriyel infeksiyonlar özellikle cilt ve mukozayı tutar, püy oluşmadan nekroz ve ülserasyonlar gelişir. Bizim hastamızda da damakta ve perine bölgesinde nekroze lezyonlar dikkat çekmiştir. Viral infeksiyon sıklığında artış yoktur. Etzioni ve ark. yaptıkları çalışmalarda süregelen lökositozu ve kemotaksidaki belirgin olan bozulmayı göstermiştir. T ve NK hücre fonksiyonlarında da bozulma vardır. Hastamızın lökosit değerleri yatışı boyunca antibiyotik tedavisine rağmen 16000-33000 arasında seyretti. T ve NK hücre sayısı normalden kemotaksid bozulma saptandı. Bu da hastanın tanı almasında önemli bir aşama sağladı.

İntegrin ailesinin α zincirini CD11a, CD11b, CD11c oluşturur, başarılı bir adezyon için $\beta 2$ zinciriyle non-kovalan olarak bağlı olması gerekir. Bu yüzden Rozenzweig SD ve ark. tanı için periferik kanda akım sitometri ile CD18 düzeyi ile ilişkili CD11a, CD11b ve CD11c düzeylerinin düşük olduğunun gösterilmesinin gerektiğini vurgulamıştır ^(1,3). Hastamızda da CD18 düzeyindeki düşüklük saptandıktan sonra ilişki CD11a, CD11b ve CD11c düzeyleri kontrol edilerek düşüklük gösterilmiş ve LAD-1 tanısı kesinleştirilmiştir. Folds JD ve ark. hastaların heterozigot taşıyıcı anne babalarında CD18 düzeyi % 50-60 oranında saptandığını söylerken hastamızın annesinin CD18 düzeyi % 52 olarak bulundu.

LAD-1'in tamamen düzelmesi için kemik iliği transplantasyonu tek yöntemdir. Bauer ve ark. ⁽¹²⁾ sitotoksik T lenfosit fonksiyonu bozuk olduğu için başarı şansının yüksek olduğunu göstermiştir. Profilaktik antibiyotik kullanımı ile de infeksiyon sıklığında azalma sağlanabilir ⁽¹³⁾. Hastamıza da bu veriler ışığında infeksiyonlarını kontrol altına aldıktan sonra profilaktik antibiyotik tedavisi başlandı ve hasta kemik iliği transplantasyonu için yönlendirildi.

SONUÇ

Lökosit adezyon defekti sendromları seyrek görülen bir hastalık grubu olsa da yara iyileşmesinde gecikme, yineleyen infeksiyon ve lökositozu olan vakalarda düşünülmesi, tanınması ve kesinlikle ayırıcı tanı yapılması gerekir.

KAYNAKLAR

1. **Rozenzweig SD, Holland SM.** Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:620-6.
2. **Folds JD, Schmitz JL.** Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:702-11.
3. **McIntyre TM, Prescott SM, Weyrich AS.** Cell-cell interactions. Leukocyte-endothelial interactions. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:150-8.
4. **Roos D, Law SKA.** Hematologically important mutations: leucocyte adhesion deficiency. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27:1000-4.
5. **Bunting M, Harris ES, McIntyre TM.** Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving $\beta 2$ integrins and selectin ligands. *Curr Opin Hematol* 2002; 9:30-5.
6. **Bonilla FA, Geha RS.** Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:571-81.
7. **Puck JM.** Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997; 278:1835-41.
8. **Buckley RH.** Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Pediatr Respir Rev* 2004; 5(Suppl A):225-33.
9. **Report of the IUIS Scientific Committee.** Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Exp Immunol* 1999; 118

