

Fagositer Hücre Yetmezlikleri

Sara Şebnem Kılıç

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Fagositer sistem nötrofil ve makroflardan oluşmakta olup; bu sistem hücrelerinin bozukluğunda sık tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir. Fagositler doğal immün sistemin esansiyel komponentlerindedir. Bakteri, mantar ve parazitlere karşı savunmada önemli immün sistem elemanlarıdır. Fagositer sistemde defekt olan hastalar süt çocukluğu veya daha sonrasında tekrarlayıcı, nadir görülen bakteriyel ajanlarla ve tedaviye geç yanıt veren bakteriyel enfeksiyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyonlar daha fazla deri ve mukozalar, akciğerler, lenf nodu ve diş etlerinde görülmektedir. Bunun yanında sepsis de ilk başvuru sebepleri arasında sayılabilmektedir (1).

Burada mononükleer fagositler ve nötrofillerin kalıtsal bazı hastalıklarına kısaca değinilecektir.

Kronik Granülomatöz Hastalık

Kronik granülomatöz hastalık (KGH), süperoksit oluşumunu sağlayan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzim defekti sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. NADPH oksidaz süperoksit radikallerinin oluşumunu ve respiratory burst' ün gerçekleşmesini sağlayan bir enzimdir (2,3). Katalaz (+) bakteriler ve mantarların yol açtığı hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ve granülom oluşumu hastalığın başlıca klinik tablolarındandır. NADPH oksidaz, membran (gp91^{phox} ve p22^{phox}) ve sitoplazmik protein (p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox}, rac) komplekslerinden oluşur (Şekil 1). Hücre aktivasyonu sonrasında NADPH'in sitoplazmik ve membran komponentleri bir araya gelerek enzim aktive olmakta ve bir elektron transferi ile fagozomda süperoksit oluşumunu gerçekleştirmektedir. Süperoksit radikalleri hücre içi solunumsal patlamaya (Şekil 2) neden olarak hücre içi mikroorganizmanın öldürülmesi yanında hücre içi diğer mikrobisidal yolları tetikleyerek etki göstermektedir (4).

KGH'a yol açan mutasyonlar NADPH oksidaz enzimin 4 komponentinden birinde (gp91^{phox} ve p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}) rastlanır. Vakaların % 65'inde gp91^{phox} mutasyonu görülmekte olup geçiş X'e bağlıdır. Diğerlerinde ise kalıtım otozomal resesiftir. Sıklığı 1: 200.000 canlı doğumdur. Tanı genellikle erken çocukluk döneminde konulmaktadır. Akciğer, cilt, lenf nodları ve karaciğer en sık tutulan enfeksiyon bölgeleridir (5).

Katalaz pozitif mikroorganizmalar (Staph. Auerus, Serratia vb..) ve aspergillus gibi mantarlarla enfeksiyonlar sıklıkla görülür. Mikroorganizmaların fagosite edildikten sonra respiratory burst ile öldürülememesi neticesinde hücre içinde persistansı hücrel immü-niteyi tetiklemekte ve granülom oluşumuna yol açmaktadır. Semptomlar genellikle 1 yaş öncesinde başlamaktadır. En sık akciğer enfeksiyonları görülmekte olup etken olarak mantarlar birinci sırayı almaktadır. Süpüratif lenfadenit (Şekil 3), ciltaltı, karaciğer ve akciğer abseleri (Şekil 4), osteomyelit ve sepsistir. Karaciğer absesi saptanan her hasta kronik granülomatöz hastalık açısından araştırılmalıdır. Staph. Auerus etkenli karaciğer absesi patognomoniktir. Bakteriyemi sık olmamakla birlikte görülür ve neden olan en sık etken, S. marcescens, B. cepacia'dır. Aspergillus enfeksiyonlarında ateş yükselmeyip, sedimentasyon normal olabilmektedir. Mide çıkış ve üriner kanal obstrüksiyonu görülebilir. Sedimentasyon enfeksiyonların seyri ve tekrarında faydalı bir laboratuvar parametresidir. Tanı süperoksit üretiminin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Nitroblue tetrazolium (NBT) testi ve dihidrorodamin akım sitometrisi testi tanıda kullanılan testler arasındadır (6). Tedavide trimetoprim-sülfametaksazol, itranazol profilaksisi ve interferon gama verilmektedir. Seçilen vakalarda kemik iliği nakli önerilir.

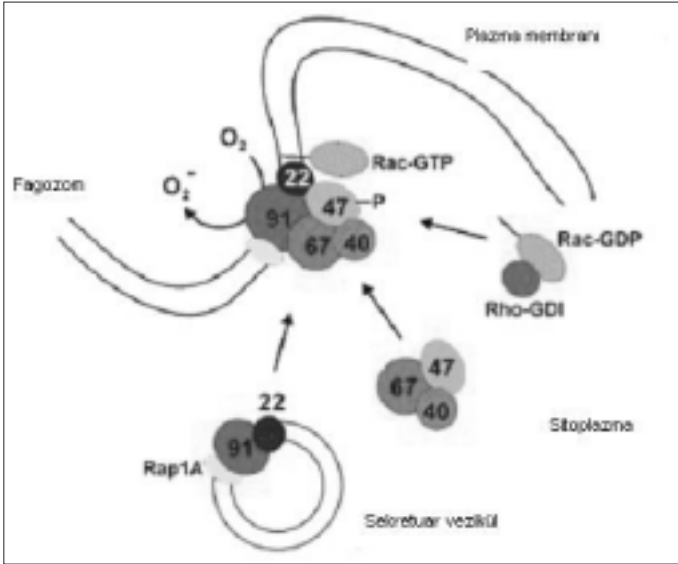
Lökosit Adezyon Defekti (LAD)

LAD tip 1 gelişimine neden olan gen kromozom q22.3 de kodlanmıştır. Nötrofillerin enfeksiyon bölgesine ulaşımında bir defekt olan bu hastalıkta lökositoz ve nötrofil bulunmakta. Adezyon molekül ailesindeki (integrin, selektin) defektin lökosit rolling, diapedezini bozduğu bilinmektedir. Hastalığın dikkat çekici özellikleri arasında yara iyileşmesinde bozulma, periodontal hastalıklar, tekrarlayan piyogenik enfeksiyonlar (otitis media, pnömoni, peritonit ve selülit) gelmektedir (7,8). Cilt, alt ve alt solunum yolları, bağırsak ve perirektal bölge enfeksiyonları sıktır. Etken genellikle Staph. Auerus veya gram(-) mikroorganizmalardır. Lezyon bölgesine nötrofiller ulaşamadığından inflamasyon azdır. Gen defektinin ciddiyetine bağlı olarak enfeksiyonların şiddeti de değişmektedir. Yeni doğanlarda göbeğin düşmesi 30 günü geçmekte, omfalit sıklıkla görülmektedir. Tanıda lökositoz, nötrofil, nötrofil kemotaksisinde azalma, Re-buck pencere 1 bozulma ve flow sitometri ile CD18 ve diğer adezyon moleküllerinde olan CD11a, CD11b, CD11c de azalma kullanılır. Tedavide ağırsak antibiyotik tedavisi ve kemik iliği nakli önerilmektedir (9).

Nötropeni

Dolaşımdaki nötrofil sayısının 500/mm³'den az olmasıdır. Kemik iliğinde nötrofillerin azalmış üretimi sonucunda veya olgun nötrofillerin periferik salınımının azalmasıyla sonuçlanan heterojen bir bozukluktur. Konjenital enfeksiyonlar veya parvovirus enfeksiyonları, ilaçlar, toksinler, neoplazi, anti nötrofil antikoları, otoimmün bozukluklar veya diğer kazanılmış bozukluklardan dolayı da nötropeni görülebilmektedir (10).

Konjenital Nötropeni (Kostmann Hastalığı) Bu Hastalık ilk kez Kostmann tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır. Konjenital nötropenili hastalarda, kemik iliğinde promyelosit veya myelosit aşamasında myelopoezde duraksama mevcuttur. Hastalar yaşamlarının ilk aylarından itibaren tekrarlayan pnömoni, otitis media, gingivitis ve perineal enfeksiyonlar veya üriner sistem enfeksiyonları geçirirler. Hastaların %50 si bir yaşından önce enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmekte olup, 5 yıldan fazla sağ kalım oranı % 30'dur.

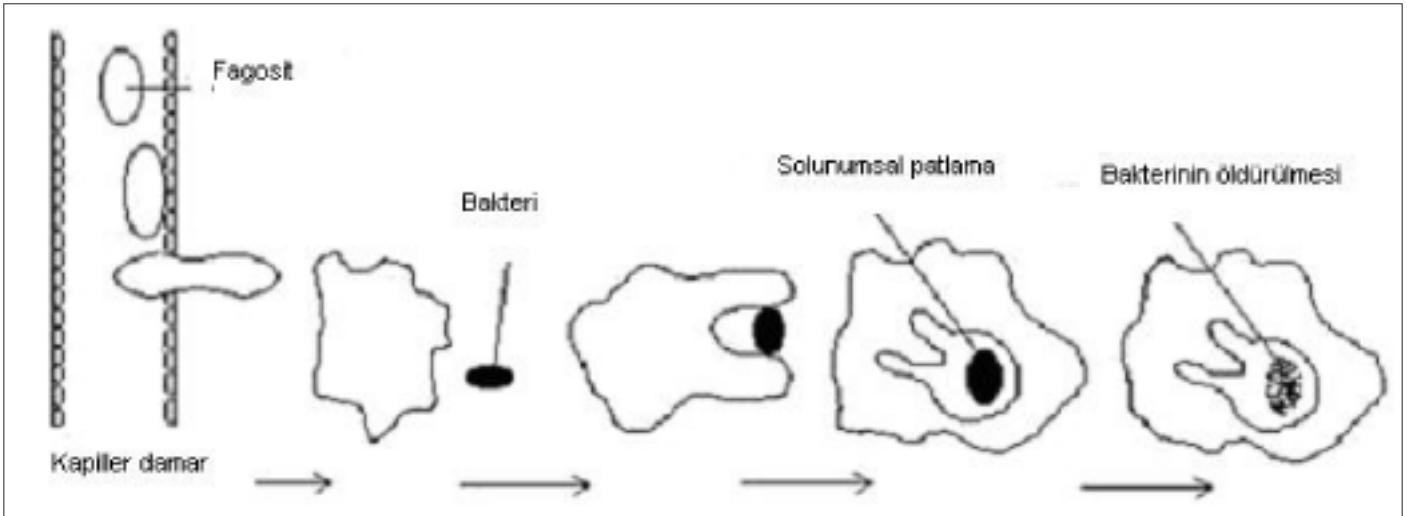


Şekil 1: NADPH oksidaz enziminin komponentlerinin bir araya gelmesiyle enzimin aktifleşmesi.

Genellikle bu hastalarda *S. aureus*, *E.coli*, *P. aureginosa* enfeksiyonları görülmektedir (11). Koloni stimüle edici faktörlerin kullanımından önce bu hastalık sıklıkla fatal seyretmekte, ortalama sağ kalım oranı 13 yıl olarak bildirilmektedir. G-CSF kullanımından itibaren ortalama yaşam süresi belirgin olarak artmıştır. Ancak bazı hastalarda G-CSF tedavisi sonrası akut myeloid lösemi (AML) veya myelodisplaziye dönüşüm görülmektedir. G-CSF tedavisinin, altta yatan myeloid kök hücre defektinin maligniteye dönüşümünü tetikleyebileceği veya ortalama yaşam süresini artırdığı için malignite görülme olasılığını artırabileceği bildirilmektedir (12).

Patofizyoloji

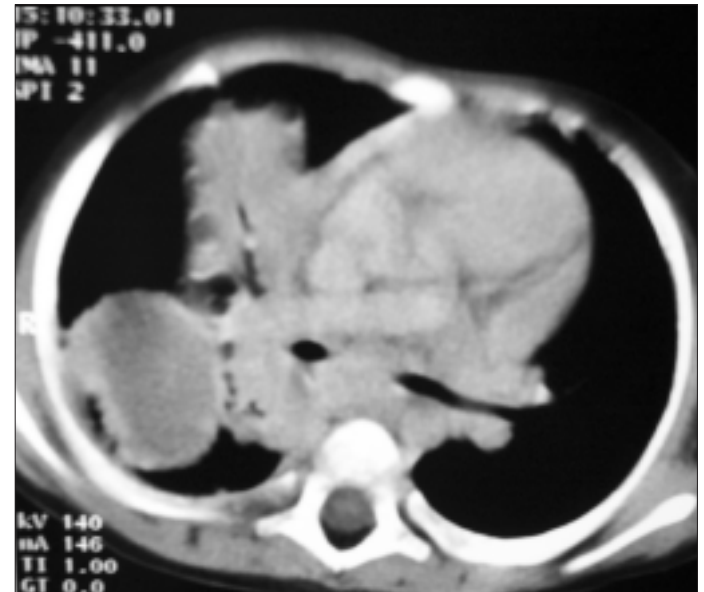
Hastalığın temel nedeninin intrinsik kök hücre defekti olup, Kostmann sendromlu hastaların mononükleer hücrelerinin normal bir şekilde G-CSF sentezlediği ve sekrete ettiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmaların bazılarında hasta serumlarında, artmış endojen G-CSF serum düzeylerinin gözlemlendiğini, ayrıca granülositlerin üzerindeki G-CSF ve GM-CSF'nin reseptörlerinin sayısının ve ligand bağlayıcı afinitesinin normal olduğunu bildirmektedir. Kostmann sendromunda nötrofil elastaz 2 (ELA2) gen mutasyonu hastalığın patogenezinin sorumludur (Şekil 5).



Şekil 2: Fagositoz ve hücre içi mikroorganizmanın öldürülmesi.



Şekil 3: Submandibular süpuratif lenfadenit skarı



Şekil 4: Aspergillus bağı gelişen akciğer absesi.

Ayrıca hastalık ve HLA B12 geni arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Bu gen aynı zamanda myeloid farklılaşmada da rol almakta ve bu gende meydana gelen mutasyonlar akut myeloid lösemi gelişim riskini artırmaktadır (13,14).

Laboratuvar

Konjenital nötropenili hastalarda doğumda absöü nötrofil sayısı (ANS) 100/mm³ altında olup, periferik kanda monositöz ve eozinofili mevcuttur. Hemogloblin normal veya kronik enfeksiyon anemisine bağlı olarak azalmış olabilirken, trombosit sayısı normal veya artmıştır. Kemik iliği incelemesinde farklılaşmanın sıklıkla promyelosit/myelosit evresinde duraksadığı, ilkel myeloid prekürsör hücrelerinde ise hiperplazi olduğu gösterilmektedir. Ayrıca kemik iliğinde eozinofili dikkat çeken orandadır (12,15).

Tedavi

Kortikosteroid, lityum tedavisi veya splenektominin faydasının olmadığı bildirilmiştir. Enfeksiyon atakları esnasında antibiyotiklerin kullanılması ve eksojen G-CSF başlıca tedavi seçenekleridir. G-CSF tedavisi sadece nötrofil sayısını artırmakla kalmayıp aynı zamanda bakteriyel enfeksiyonlara karşı süperoksit yapımını artırarak direnç gelişiminde rol almaktadır. GM-CSF kullanımı ise daha az etkili görünmektedir (11,16).

Siklik Nötropeni

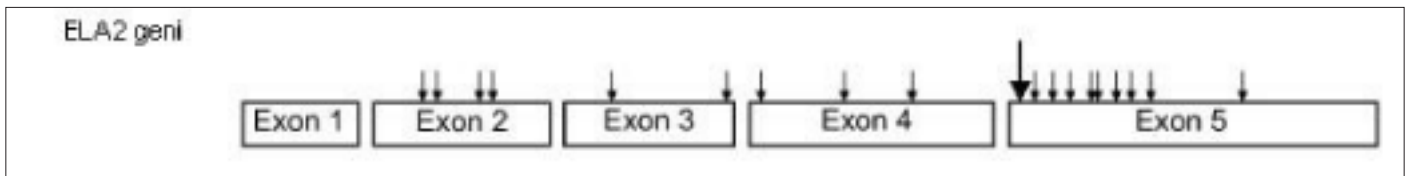
Siklik nötropeni ilk olarak 1910 yılında tanımlanmıştır. Siklik nötropeni her iki cinsi de eşit olarak etkilemekte olup, vakaların %25'inde genetik geçiş otozomal dominanttır. Hastaların periferik kan nötrofil sayısında düzenli siklik dalgalanmalar görülmekte, bu dalgalanma genellikle 21 günde bir olmakla birlikte 14-35 gün arasında değişmektedir. Nötropenik dalgalanma döneminde ciddi nötropeni (<200 /mm³) görülmektedir. Ayrıca periferik kan monosit, eozinofil, lenfosit, trombosit ve retikülosit sayılarında da siklik dalgalanmalar gösterilmektedir (17,18)

Patofizyoloji

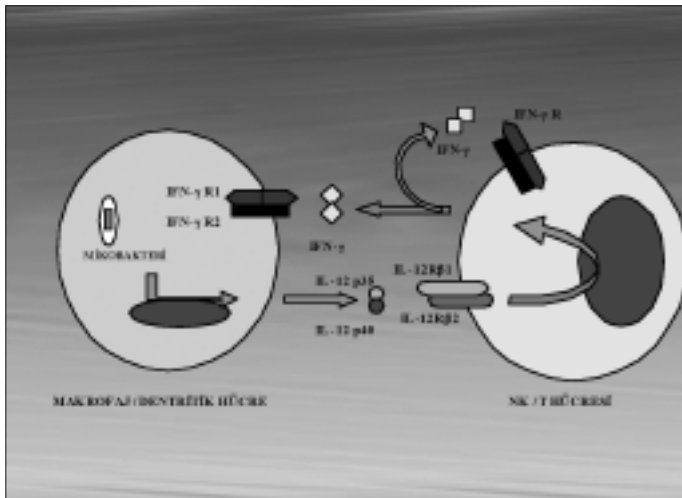
Myeloid seri prekürsörleri kemik iliğinde yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir. Nötropenin bu hastalarda fizyolojik düzeydeki G-CSF yanıtlarındaki yetersizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Siklik nötropenili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada nötropenik epizotların nötrofil elastaz, serpins veya diğer myeloid hücre serisinin gelişimini regüle eden substratlar arasındaki yanlış bir etkileşim sonucunda olduğu varsayılmış; hematopoezi idare eden biyolojik saatte bir zamanlama hatasına neden olduğu ve bu durumun hastalığa sebep olduğu bildirilmektedir (19,20).

Klinik

Nötropeni periyotları boyunca hastalarda , ateş, periodontit, mukozal ülserler, impetigo, boğaz ağrısı, lenfadenopati görülebilmektedir. Nötrofil sayısı normale geldiğinde bu bulgulara düzelmeye saptanmaktadır. Siklik nötropenili çocuklar mutlaka 10 yaşından önce tanı almaktadırlar. Klinik bulgularında ayrıca periyodik ateş epizotları, halsizlik, değişken ruh hali, 3-6 gün arası süren oral ülserler görülmektedir. Periyodik semptomların belirgin olmadığı ve siklik nötropeninin düzgün olarak takip edilemediği olgularda tanı konulmada güçlük çekilebilmektedir. Hastalık lösemi veya aplastik anemi için predispozan değildir. Zaman içinde hastanın yaşı arttıkça hastalık iyileşme eğilimindedir. Hastaların semptomlarının aşamalı olarak azalması ve sikluslar boyunca daha az klinik bulgu vermesine rağmen %10'unda ciddi enfeksiyon komplikasyonları görülebilmektedir. Ayrıca pnömoni, selülit, gangren veya peritonit gibi sistemik enfeksiyonlar sonucu hastalık ölümlerine sonuçlanabilmektedir. Enfeksiyonların ciddiyeti, nötropeninin derecesiyle ilişkili olup nötropenik periyotlar arasında hastalarda enfeksiyon bulguları görülmemektedir. Nötropenik periyotlar boyunca ise ateş, gingivitis, stomatit, selülit ve perirek-



Şekil 5: Siklik nötropeni ve konjenital nötropenili hastalarda ELA2 geninin 5 ekzonunda görülen mutasyonlar.



Şekil 6: IFN γ /IL12 yoluğı

tal abseler oluşabilmektedir. Clostridium perfringens bu hastalarda görülen en yaygın mikroorganizma olarak rapor edilmiştir ().

Tanı

Altı hafta süresince haftada 2 defa tam kan sayımı ve nötrofil miktarındaki karakteristik siklik değişikliklerin belirlenmesi ile konulur. Hastaların %70'inde döngüler 21 günlüktür. Nötropenik atak süresi 3-10 gün arası olup, kemik iliği incelemesi nötropenik epizotlarda hipoplazi veya maturasyon kesintisi, iyileşmede ise hiperplazi göstermektedir (8).

Tedavi

Geçmişte bu hastaların tedavisinde splenektomi, androjenler ve lityum kullanılmış ancak etkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastaların tedavisinde intravenöz immunglobulin ve GM-CSF etkili değildir. G-CSF 3µg/kg/gün dozunda başlanmakta, hastanın vereceği yanıtı göre doz ayarlanmaktadır. G-CSF tedavisi ile bu hastalarda nötropenik periyot ve enfeksiyonlarda azalma meydana gelmektedir (20-23).

IFN γ /IL12 yolak defektleri

Mononükleer fagositler özellikle hücre-içi mikroorganizmalara karşı antijen sunumu, lenfosit uyarımı ve çoğalımında, sitokin üretiminde kritik elemanlardır. Mikobakteri fagosite edildikten sonra makrofaj IL12 üretmek T hücrelerini aktive eder ve IFN- γ salınımına neden olurlar. IFN- γ ise makrofajı aktive ederek TNF α ve IL12 üretimini artırır (Şekil 6). Bu sitokin yada reseptörlerindeki defekte bağlı olarak mikobakterial enfeksiyonlara yatkınlığın artması ile karakterize hastalıklara mikobakterial hastalıklara mendelian yatkınlık denilmektedir. Hastalarda erken yaşlarda BCG aşısı sonrası dissemine BCG enfeksiyonu, salmonella ve ağır viral enfeksiyonlar görülmektedir (24,25).

Kaynaklar

1. Fleisher TA, Bleesing JJ. Immune function. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(6):1197-209.
2. Anonymous. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118(Suppl. 1): 1-28.
3. Report of a WHO scientific group: Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1997; 109, Suppl 1: 1-28.
4. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston Jr RB, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 155-169.
5. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000; 343:1703-1714.
6. Lekstrom-Himes J A, Gallin J L. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *New Eng. J. Med* 2000; 343:1703-14
7. Fischer A, Lisowska-Grospierre B, Anderson DC, Springer TA. Leukocyte adhesion deficiency: molecular basis and functional consequences. *Immunodef Rev* 1988; 1: 39-54.
8. Etzioni A. Adhesion molecule deficiencies and their clinical significance. *Cell Adhesion Commun* 1994; 2: 257-260.
9. Kishimoto TK, Springer TA. Human leukocyte adhesion deficiency: molecular basis for a defective immune response to infections of the skin. *Curr Probl Dermatol* 1989; 18: 106.
10. Yang D K, Hill H R. Neutrophil function disorders: Pathophysiology, prevention and therapy. *Pediatrics* 1991; 119:343-53.
11. Howard H T, Watts G R. Advances in pathophysiology, diagnosis and treatment of neutrophil defects. *Pediatrics* 1992; 4:991-8.
12. Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: Presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. *Acta Paediatr* 2001; 90:757-64.
13. Bernini C J. Diagnosis and management of chronic neutropenia during childhood. *Pediatr Clin. North Am.* 1996; 43:773-91.
14. Koren A, Cohen H, Shneyour I et al. Prenatal diagnosis of congenital dysgranulopoietic neutropenia. *Br J Hematol* 1994; 88: 207-8
15. Yakisan E, Schbirg E, Zeidler C et al. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *J Pediatrics* 1997 ;131:592-7.
16. Dinauer C M, Lekstrom-Himes A J, Dale C D et al. Inherited neutrophil disorders: molecular basis and new therapies. *Am. Soc. Hematol Educ Program* 2000; 303-15.
17. Schiller m, Zeidler C, Bohlu M et al. Cyclic neutropenia detection and acutation in the gene for neutrophil elastase (ELA2). 2001; 52:790-6
18. Dale D C, Person R E, Bolyard A A et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000; 96: 2317-22
19. Ancliff P J, Gale R E, Liesner R et al. Mutations in the ELA2 gene encoding neutrophil elastase are present in most patients with sporadic severe congenital neutropenia but only in some patients with the familial form of the disease. *Blood* 2001; 98:2645-50
20. Laksman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin. Pathol* 2001; 54: 7-19
21. Bonilla M A, Dale D, Zeidler C et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br. J. Hematol* 1994; 88: 723-30
22. Hermans M H A, Ward A C, Antonissen C et al. Perturbed granulopoiesis in mice with a targeted mutation in the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene associated with severe chronic neutropenia. *Blood* 1998; 92:32-9.
23. L'Esperance P L, Brunning R, Deinard A S et al. Congenital neutropenia: impaired maturation with diminished stem-cell input. *New York: National Foundation- March of Dimes (pub.)* 1975; Pp. 59-65
24. Ozbek N, Fieschi C, Yilmaz BT, de Beaucoudrey L, Demirhan B, Feinberg J, Bikmaz YE, Casanova JL. Interleukin-12 receptor beta 1 chain deficiency in a child with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(6):e55-8.
25. Dorman SE, Picard C, Lammas D, Heyne K, van Dissel JT, Baretto R, Rosenzweig SD, Newport M, Levin M, Roesler J, Kumaratne D, Casanova JL, Holland SM. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet.* 2004 ; 364(9451):2113-21.