

Salmonella Bacteremia: Pay Attention to Chronic Granulomatous Disease

Salmonella Bakteriyemisi: Kronik Granülomatöz Hastalığa Dikkat!

Kronik Granülomatöz Hastalık / Chronic Granulomatous Disease

Fatma Deniz Aygün[1], Fatih Aygün[2], Serdar Nepesov[1], Halit Çam[2], Yıldız Camcıoğlu[1]
[1]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Enfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji BD, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
[2]Çocuk Yoğun Bakım BD, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Süregen yüksek ateş ve septik şok tablosunda kliniğimiz yoğun bakım servisine yatırılarak tetkik ve tedavisi yapılan hastanın sürpriz tanısından söz edilecektir. Hastanın şok tedavisi sürerken alınan kan kültüründe Salmonella enteritidis üremesi ve doğumdan itibaren sık enfeksiyon geçirme öyküsü nedeniyle immün yetersizlik açısından incelendi. Hastanın son 45 günde düşmeyen ateş, lökositoz nedeniyle bir devlet hastanesinde tetkik edildiği, kan ve idrar kültürlerinde etken üretilmediği, viral seroloji ve romatolojik incelemelerin normal olduğu, kemik iliği aspirasyonunda patoloji saptanmadığı öğrenilmiştir. Yapılan immünolojik incelemeler sonucunda NBT testinin düşük olması ve moleküler inceleme sonucu p22phox'da mutasyon saptanarak hastaya otosomal resessif Kronik granulomatöz hastalık tanısı konuldu. Kronik granulomatöz hastalık fagositer sisteme ait NADPH oksidaz eksikliğine bağlı görülen kalıtsal bir primer immün yetersizlikdir. Salmonella enfeksiyonu, çocuklarda çoğunlukla kendini sınırlayan akut gastroenterit belirtileri ile seyreder iken fagosit işlev bozukluğu olan primer immün yetersizlikli hastalarda daha ağır klinik belirtiler ve bakteriyemi ile karşımıza gelebilir.

Anahtar Kelimeler

Kronik Granülomatöz Hastalık; Salmonella; Sepsis

Abstract

Herein we report a surprising diagnosis of a patient admitting with prolonged high fever and septic shock to our pediatric intensive care unit. She was looked for immunodeficiency because of history of recurrent infections from neonatal period and Salmonella enteritis bacteremia. She was investigated at a local hospital for fever lasting for 45 days, leucocytosis, blood and urine cultures, viral serology, autoimmune markers, bone marrow analysis were all normal. Nitroblue tetrazolium test demonstrated the diagnosis of autosomal recessive chronic granulomatous disease with mutation at p22phox. Chronic granulomatous disease is an immuno deficiency caused by defect in nicotinamid adenine dinucleotide phosphate oxidase enzyme primarily affecting the phagocytes. Salmonella infections are generally mild in children presenting as acute gastroenteritis but can cause bacteremia in patients with altered host defences especially neutrophil dysfunction.

Keywords

Chronic Granulomatous Disease; Salmonella; Sepsis

DOI: 10.4328/JCAM.3834 Received: 12.08.2015 Accepted: 31.08.2015 Printed: 01.10.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 5): 695-7
Corresponding Author: Fatma Deniz Aygün, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Çocuk Enfeksiyon BD. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye.
GSM: +905327868682 F.: +90 2126328633 E-Mail: fdenizaygun@gmail.com

Giriş

Kronik granülomatöz hastalık [KGH], nikotinamid adenin dinükleotit fosfat [NADPH] oksidaz enzimindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir primer immun yetersizlik hastalığıdır. NADPH oksidaz enzimi birçok membran proteinleri [gp91phox ve p22phox] ve sitoplazmik proteinlerden [p47phox, p67phox, p40phox, rac] oluşur [1,2]. Bu proteinlerin herhangi birinde oluşan mutasyon sonucu, fagositik sistemin H2O2 ve süperoksit oluşumu engellenmekte ve fagosite edilen mikroorganizmalar öldürülememektedir. Olguların %65'inde görülen gp91phox mutasyonu X'e bağlı resessif olarak kalıtılır iken diğerleri otozomal resesif kalıtım ile oluşmaktadır [3]. Hastalık ilk defa 1954 yılında Janeway ve arkadaşları tarafından tanımlanmış [4], 1959 yılında ise Bridges ve ark. tarafından ise "çocukluk çağının ölümcül granülomatoz hastalığı" şeklinde adlandırmıştır [5]. Katalaz pozitif bakteriler ve mantar enfeksiyonlarına bağlı yineleyen ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar, abse ve granüloma oluşumu hastalığın başlıca klinik özellikleridir. Bu yazıda düşmeyen ateş ve septik şok nedeniyle yoğun bakım ünitesinde 10 gün entübe kalan ve kan kültüründe Salmonella enteritis üremesi üzerine yapılan incelemeler sonucunda Kronik granülomatöz hastalık tanısı alan 7 yaşında kız hasta, hücre içi bakteriyemisinde nötrofil işlev bozukluğuna ve de primer immün yetersizliklere dikkat çekmek üzere sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yüksek ateş nedeni ile kliniğimiz acil servisine getirilen 7 yaşında kız hastanın genel durumu kötü, düşkün, bilinci açıktı. Boy: 120 cm [50.p], kilo: 22 kg [25-50.p] idi. Ateşi:38.60C, kalp tepe atımı 150/dk, kalp sesleri derinden geliyor, belirgin üfürümü yok, S3 duyuluyordu. Tansiyonu 80/42mmHg, periferik nabızları zayıf, kapiller doluş zamanı [KDZ] 4-5 saniyeye uzamıştı. Solunumu takipneik, solunum sesleri doğal, solunum sayısı:33/dakika, oda havasında saturasyonları %85 idi. Bağırsak sesleri artmış, batında yaygın hassasiyet ve gaz vardı. Karaciğer 3 cm kot altı ele geliyordu. Kulak arkasında ve saçlı deride egzematöz deri lezyonları vardı. Düşmeyen ateş sonrasında şok tablosu gelişen hasta sepsis ve olası makrofaj aktivasyon sendromu öntanısı ile yoğun bakıma alındı.

Hastanın 45 gündür düşmeyen ateş, lökositoz ve CRP yüksekliği nedeniyle bir devlet hastanesinde tetkik edildiği, kan ve idrar kültürlerinde etken üremediği, viral seroloji ve romatolojik incelemelerin normal olduğu, kemik iliği aspirasyonunda patoloji saptanmadığı, çekilen batın ve kranial manyetik rezonans [MRI], toraks bilgisayarlı tomografi [BT], Pozitron Emisyon Tomografi + Bilgisayarlı Tomografi [PET-BT] özellik saptanmadığı öğrenilmiştir. Ateş ve enfeksiyon göstergelerindeki yükseklik devam edince ailede ailevi akdeniz ateşi öyküsü olduğu için kolşisin tedavisi başlanmış. Kolşisin altında da ateşi düşmeyince prednizolon eklenmiş. Prednizolonun üçüncü gününde genel durumu bozulup, ishali başlayınca seftriakson tedavisi başlanmış ve kliniğimize sevk edilmişti.

Genel durumunun seftriakson altında kötüleşmesi ve uzun süreli hastane yatışı dikkate alınarak, tüm kültürleri alındıktan sonra hastaya meropenem ve amikasin tedavisi başlandı. Takibinde bilinç durumu kötüleşen ve septik ensefalopati gelişen hasta entübe edilip PCV modunda ventilatöre bağlandı. Eritrosit, albumin ve trombosit desteği verildi. Yoğun bakıma geldiği ilk gün ve acil serviste alınan toplam 3 kültüründe Salmonella enteritidis üredi. Hastanın ağır seyreden Salmonella enfeksiyonu ve doğumdan itibaren sık enfeksiyon geçirme öyküsü gözönünde tutularak, primer immün yetersizlik hastalıklarından şüphe edildi. İmmunglobulin G, A, M ve E düzeyleri yaşına uygun değerlerdeydi ve hücresel bağışıklığı yansıtan T, B, NK hücrelerin sayısal değerleri düşük bulunmadı. Nötrofillerin işlevleri incelendiğinde ise Nitroblue tetrazolium [NBT] testinin sıfır saptanması üzerine moleküler inceleme istendi. p22phox eksikliği saptanan hastaya otosomal resessif Kronik granulomatöz hastalık tanısı konuldu.

Kronik Granulomatöz Hastalık tanısı konulan hastaya yoğun bakımda tedavisi tamamlandıktan sonra çıktıkta itrakanazol ve trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi başlandı ve fakültemiz Çocuk İmmunuloji Bilim dalı tarafından izleme alındı.

Tartışma

NADPH oksidaz enzimi, hücre membranında sitokrom-b558 [gp91phox ve p22phox bileşeni] ve sitoplazmada p67phox, p47phox, p40phox ve Rac 1/2'den gibi birçok proteinden oluşur. Kronik granülomatöz hastalık, doğal immun sistemin bir elemanı olan bu enzim sistemindeki bozukluğa bağlı gelişen fagositer sistem hastalıklarından biri olup sıklığı 125.000 canlı doğumda 1 olduğu kabul edilmektedir. Mikroorganizmaların fagositik hücreler tarafından yutulduktan sonra solunumsal patlama ile hücre içinde öldürülememesi sonucu granüloma oluşumuna yol açmaktadır. Hastalık belirtileri sıklıkla erken çocukluk döneminde başlar ve ortalama tanı yaşı 2.5-3 yaş olarak bildirilmiştir [1]. Hastalık erişkin dönemine kadar gecikebilir. Hastalığın en sık [%65 görülen tipi X'e bağlı kalıtılır ve gp91phox geninde [Xp21.1] mutasyonu sonucunda oluşur. Mutasyon olan erkek çocuklarda hastalık diğer otozomal resessif geçişli tiplerine göre daha ağır seyreder ve yaşamın ilk yıllarında hayatı tehdit eden katalaz pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar gelişebilir [3]. Otozomal resessif geçişli tiplerden p22phox %5, p67phox %5 ve p47phox mutasyonu ise %25 oranında görülür, bu hastalık tiplerinde hasta erişkin yaşa kadar tanı almayabilir. Ülkemizde 89 hastanın irdelenmesinde % 22.5 oranında p22phox mutasyonuna rastlanmıştır [6]. Bizim olgumuzun da genetik incelemesi p22phox mutasyonu ile uyumlu saptanmıştır.

Pnömoni, menenjit, septisemi, abse oluşumu, supuratif adenit, osteomyelit, sellulit gibi enfeksiyonlar hastalığın başlıca klinik özellikleridir. Enfeksiyon sıklığı Martire ve arkadaşları tarafından 0.15-0.3/yıl oranında bildirilmiştir [7]. Staphylococcus aureus ve Aspergillus türleri gibi katalaz üreten mikroorganizmalarla enfeksiyonlar en sık görülmekle birlikte Burkholderia cepacia, Klebsiella pneumoniae ve Serratia marcescens diğer rastlanan mikroorganizmalardır. Salmonella, Bacille Calmette-Guerin [BCG] ve Mycobacterium tuberculosis ise Avrupa'da enfeksiyon etkeni olarak daha sık görülmektedir [3]. Mantar enfeksiyonları %20 oranında görülür ve Aspergillus türleri en sık görülen fungal ajandır ve bazan hastalığın ilk bulgusu olabilir.

Salmonella gram negatif, hareketli, fakultatif anaerob intraselüler bir mikroorganizmadır. Salmonella enfeksiyonları çocuklarda asemptomatik gastrointestinal sistem taşıyıcılığından kendini sınırlayan akut gastroenterite kadar farklı klinik bulgu verebilirler. İmmün yetersizlikli hastalarda ise menenjit, osteom-

yelit ve beyin absesi gibi daha ağır enfeksiyonlar gelişebilir. Salmonella gastroenteriti sonucu bakteriyemi gelişme oranı ise %5'den azdır. Bu nedenle ağır salmonella enfeksiyonu geçirmekte olan hastalar primer immün yetersizlik açısından incelenmelidir.

Olgumuzun 3 kez alınan kan kültüründe hep Salmonella üremesi ve sık enfeksiyon geçirme öyküsü, primer immun yetmezlikten şüphe edilmesine neden olmuştur.

Hastalığın tanısında nitroblue tetrazolium reduksiyon testi [NBT] ve dihidrodamin-123 [DHR] oksidasyon yöntemi kullanılır. NBT testi sıfır olan olgumuzun tanısı DHR testi ile de doğrulanmıştır [8].

Hastaya tanı konulduktan sonra hemen antimikrobiyal proflaksi başlanmıştır. KGH'li olgularda en sık görülen mikroorganizmalara karşı etkili olduğundan Trimetoprim-sulfametoksazol antibakteriyel proflakside tercih edilmektedir, hastaya 5 mg/kg/gün iki dozda kullanmak üzere başlanmıştır. Antifungal proflakside ise yan etkisinin az olması ve Aspegillus'lara karşı etkinliği nedeniyle itrakonazol önerilmiştir.

KGH'lu hastalarda granulom oluşumu [1] ve otoimmünite görülebilir. Olgumuzda herhangi granulom oluşmamış ve otoimmunite gelişmemiştir.

Salmonella enfeksiyonu, çocuklarda çoğunlukla kendini sınırlayan akut gastroenterit belirtileri ile seyreder iken fagosit işlev bozukluğu olan primer immün yetersizlikli hastalarda bakteriyemi ve ciddi fokal enfeksiyon gibi daha ağır klinik belirtiler görülebilir. Kan kültüründe Salmonella üremesi olan hastalar immun yetersizlik açısından değerlendirilmeli ve mutlaka fagosit işlevleri incelemelidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Holland SM. Chronic granulomatous disease. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 38(1): 3-10.
2. De Oliveira EB, Bustamante J, Newburger PE, Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. Scand J Immunol 2011;73(5):420-7.
3. 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.
4. Janeway CA, Craig J, Davison M, Doroney W, Gitlin D, Sullivan JC. Hypergammaglobulinemia associated with severe, recurrent, and chronic non-specific infection. Am J Dis Child 1954;88(1):388-92.
5. Bridges RA, Berendes H, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. AMA J Dis Child 1959;97(4):387-408.
6. Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K, Kılıç SŞ, Barlan I, Yılmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. J Allergy Clin Immunol 2013;132(5):1156-63.
7. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. Clin Immunol 2008;126(2):155-64.
8. De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. J Allergy Clin Immunol 2008;122(6):1097-103.

How to cite this article:
Aygün F.D, Aygün F, Nepesov S, Çam H, Camcıoğlu Y. Salmonella Bacteremia: Pay Attention to Chronic Granulomatous Disease. J Clin Anal Med 2015;6(suppl 5): 695-7.