

Justyna Fijolek¹, Elżbieta Wiatr¹, Dariusz Gawryluk¹, Iwona Bestry², Ewa Bernatowska³, Waldemar Jabłoński⁴, Kazimierz Roszkowski-Śliż¹

¹III Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski-Śliż

²Zakład Radiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: dr med. Iwona Bestry

³Klinika Immunologii Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Ewa Bernatowska

⁴I Oddział Pulmonologiczny Samodzielnego Specjalistycznego Zespołu Zakładów Opieki Zdrowotnej w Rudce

Ordynator: lek. Waldemar Jabłoński

Przewlekła choroba ziarniniakowa wykryta u 42-letniej chorej

Chronic granulomatous disease recognised in 42-years-old patient

Abstract

Chronic granulomatous disease (CGD) comprises a heterogeneous group of diseases that are caused by defect in the superoxide-producing NADPH oxidase of neutrophils. This defect impairs the intracellular killing of microorganisms. Typical manifestations are recurrent bacterial or mycotic infections affecting the lungs, skin, lymph nodes and gastrointestinal tract (liver). Chronic granulomatous disease could be diagnosed on the basis of the anamnesis, clinical picture and results of granulocyte function tests showing impaired phagocytic activity (NBT tests, RDH test and a deficit of superoxide production). Typically symptoms of disease occur in the first years of life, leading often to death in the 2. or 3. decade. Below we present a patient, in whom diagnosis of the CGD was established at the age of 42.

Key words: chronic granulomatous disease, NADPH oxidase of phagocytic cells, infections

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 58–65

Streszczenie

Przewlekła choroba ziarniniakowa (PChZ) jest heterogenną grupą chorób związanych z defektem enzymu oksydazy NADPH odpowiedzialnej za produkcję nadtlenków przez granulocyty obojętnochłonne, których brak lub niedobór uniemożliwia zabijanie sfagocytowanych przez nie drobnoustrojów. Typowymi objawami PChZ są bakteryjne lub grzybicze nawracające ciężkie, często zagrażające życiu infekcje głównie płuc, skóry, węzłów chłonnych oraz przewodu pokarmowego (wątroby). Rozpoznanie jest ustalane na podstawie wywiadów, objawów oraz testów wykazujących upośledzoną funkcję fagocytozy granulocytów (testy NBT, RDH czy bezpośrednie testy, których wynik wskazuje na deficyt produkcji nadtlenków). Objawy występują zwykle w pierwszych latach życia, prowadzą często do zgonu w 2. lub 3. dekadzie. Poniżej przedstawiono przypadek chorej, u której rozpoznanie PChZ ustalono dopiero w 42. roku życia.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba ziarniniakowa, oksydaza NADPH fagocytów, zakażenia

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 58–65

Wstęp

Nazwa „przewlekła choroba ziarniniakowa” (PChZ) obejmuje heterogenną grupę chorób uwarunkowanych genetycznie, których wspólną cechą

jest defekt enzymu oksydazy NADPH odpowiedzialnej za produkcję nadtlenków przez granulocyty obojętnochłonne, kwasochłonne, monocyty i makrofagi. Brak lub głęboki niedobór aktywnych metabolitów tlenu powoduje niemożność zabijania

Adres do korespondencji: Justyna Fijolek, III Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, ul. Plocka 26, 01–138 Warszawa

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.03.2007 r.

Copyright © 2008 Via Medica

ISSN 0867–7077

drobnoustrojów, które uległy fagocytozie przez te komórki [1]. Częstość występowania choroby szacuje się na 1:200 000–1:250 000 żywych urodzeń (dane z USA) [2].

Oksydaza NADPH fagocytów jest kompleksem złożonym z cytochromu b558 zlokalizowanego w błonie komórkowej oraz z 2 składników znajdujących się w cytozolu. Cytochrom b558 składa się z 2 łańcuchów: lekkiego (p22-phox) oraz ciężkiego (gp91-phox), którego genem kodującym jest gen CYBB, pozostałe składniki to białka p47-phox oraz p67-phox [1, 3]. Najczęstszym (56–70%) typem mutacji jest defekt gp91-phox, który jest dziedziczony w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X (*locus* genowy dla gp91-phox znajduje się na ramieniu krótkim chromosomu X) — tę postać PChZ określa się jako związaną z chromosomem X (*X-linked chronic granulomatous disease*). Pozostałe komponenty oksydazy NADPH fagocytów są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny, a wśród nich najczęstszy jest defekt p47-phox, występujący u 20–30% chorych, następnie defekt p22-phox występujący u 5–6% chorych i najrzadziej występujący defekt p67-phox (5%) [4].

W obrazie klinicznym PChZ dominują nawracające, ciężkie, często zagrażające życiu infekcje spowodowane głównie bakteriami katalazo-dodatnimi (*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*), grzybami (głównie *Aspergillus fumigatus*), prątkami gruźlicy i prątkami atypowymi oraz *Pneumocystis jiroveci* [5]. Charakterystyczne jest tworzenie ropni wątroby, rzadziej innych narządów. Jednocześnie u części chorych powstają zlokalizowane w różnych narządach „jałowe” ziarniniaki związane prawdopodobnie z jednej strony ze zwiększoną aktywnością mediatorów zapalnych, a z drugiej — z defektem apoptozy neutrofilów [6]. Ziarniniaki te mogą być przyczyną niedrożności przewodu pokarmowego lub układu moczowego. Istotnym problemem klinicznym są nawracające zapalenia kości, przewlekłe biegunki oraz powstawanie przetok okołoodbytniczych [2].

Rozpoznanie PChZ jest możliwe na podstawie wywiadów, objawów i badania czynności komórek fagocytujących. Należy zwrócić uwagę na nawracające ropne zakażenia skóry, węzłów chłonnych, wątroby. O rozpoznaniu rozstrzygają testy: redukcji błękitu nitrotetrazolowego (NBT, *nitroblue tetrazolium reduction*), oksydacji dwuhydrosulfidami (DHR), chemiluminescencji i bezpośrednie testy produkcji nadtlenu przez krwinki białe (tzw. wybuch tlenowy) [7]. Badanie genetyczne nie jest niezbędne do potwierdzenia rozpoznania PChZ, natomiast jest przydatne w poradnictwie genetycznym (poszukiwanie nosicieli) [3].

Typowo pierwsze objawy PChZ występują już w młodym wieku, prowadząc zazwyczaj do zgonu w 2. lub 3. dekadzie życia. Poniżej przedstawiono przypadek chorej wielokrotnie hospitalizowanej z powodu kaszlu i gorączki, u której rozpoznanie PChZ ustalono w 42. roku życia.

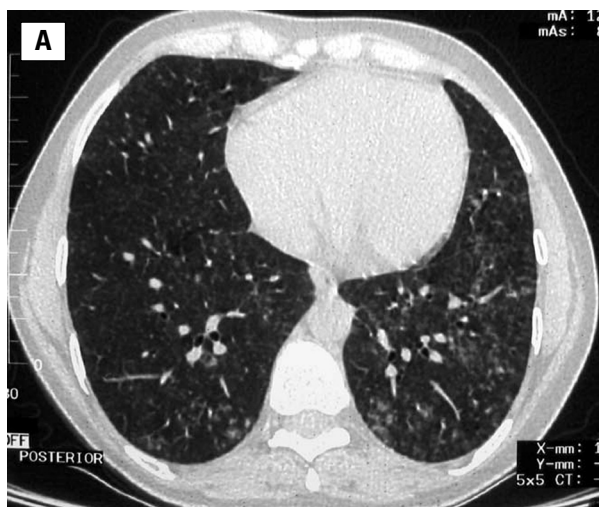
Opis przypadku

Czterdziestodwuletnia chora, T.G., niepaląca papierosów, mieszkanka wsi, została przyjęta do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) w czerwcu 2006 roku z powodu nawracającej wysokiej gorączki, której towarzyszyły zmiany naciekowe i drobnoguzkowy rozsiew w obu płucach.

Choroba rozpoczęła się pod koniec 2001 roku suchym kaszlem oraz stanami podgorączkowymi bez zmian w obrazie radiologicznym (RTG) płuc. Rozpoznano zapalenie oskrzeli. Podczas kolejnego epizodu objawów (w połowie 2002 roku) w badaniu RTG wykryto skupienie plamistych zacienień z rozpadem w płucu lewym. Rozpoznano zapalenie płuc, które ustąpiło po antybiotykoterapii empirycznej. Miesiąc później, podczas kolejnej hospitalizacji związanej z nasilającą się dusznością wysiłkową i kaszlem, wykonano tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości (TKWR), która ujawniła liczne wewnątrzrzazikowe guzki miejscami zlewające się w obszary matowej szyby oraz pułapkę powietrzną — obraz sugerował alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) (ryc. 1a, b). Wyniki testów precypitacyjnych z antygenami ptasimi były dodatnie, co razem z wywiadem i obrazem TKWR pozwalało na rozpoznanie AZPP. W sierpniu 2002 roku wdrożono prednizon 20 mg/dobę, co spowodowało ustępowanie zmian rozsianych. Ponieważ po 6 miesiącach leczenia utrzymywały się objawy łagodnej restrykcji w badaniu mechaniki oddychania, zdecydowano o intensyfikacji leczenia i zwiększono dawkę prednizonu do 40 mg/dobę.

Po 2 miesiącach (maj 2003 roku) wystąpiły objawy ciężkiego zakażenia przewodu pokarmowego z posocznicą wywołaną przez *Salmonella typhi*. Zastosowane leczenie przyczynowe przyniosło poprawę. Zmniejszono dawkę prednizonu do 20 mg/dobę. W tym czasie chora zauważyła zaczerwienione wykwity na skórze prawego przedramienia. W badaniu histologicznym wycinków skóry znaleziono granulocytarne nacieki zapalne tworzące ogniskowo mikroropnie na granicy skórno-naskórkowej. Prednizon w zmniejszających się dawkach odstawiono w lipcu 2003 roku.

Między lutym a sierpniem 2004 roku chora była leczona przeciwprątkowo — z dobrym efektem — z powodu nacieku z rozpadem w płucu prawym (leczenie wdrożono i prowadzono poza IGiChP).



Rycina 1A, B. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości. Liczne wewnątrzrazikowe guzki, miejscami zlewające się w obszary matowej szyby. Cechy pułapki powietrznej. Obraz mogący odpowiadać alergicznemu zapaleniu pęcherzyków płucnych

Figure 1A, B. High resolution computed tomography. Multiple centrilobular nodules coalescent to form of ground-glass opacities. Air trapping signs

W styczniu 2006 roku pojawiły się gorączka do 39°C oraz bóle w lewej połowie klatki piersiowej. Na podstawie badania RTG rozpoznano obustronne zapalenie płuc (ryc. 2). Zastosowano empiryczną antybiotykoterapię (amoksycylina z kwasem klawulanowym, ciprofloksacyna), uzyskując poprawę. Jednak po miesiącu objawy powróciły. W badaniu TKWR stwierdzono obustronnie obwodowo zlokalizowane zagęszczenia miąższowe z bronchogramem powietrznym i obszary matowej szyby, co sugerowało organizujące się zapalenie płuc (BOOP, *bronchilolitis obliterans organising pneumonia*) (ryc. 3a, b). Po bezskutecznej próbie leczenia klarytromycyną zastosowano prednizon w dawce 40 mg/dobę, uzyskując poprawę kliniczną i radiologiczną.

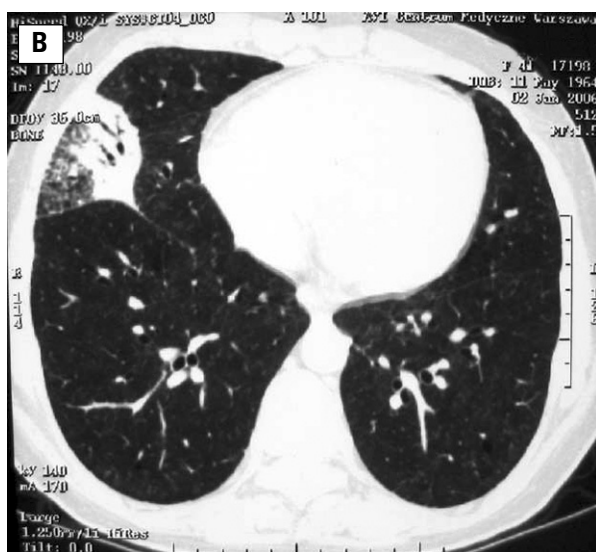
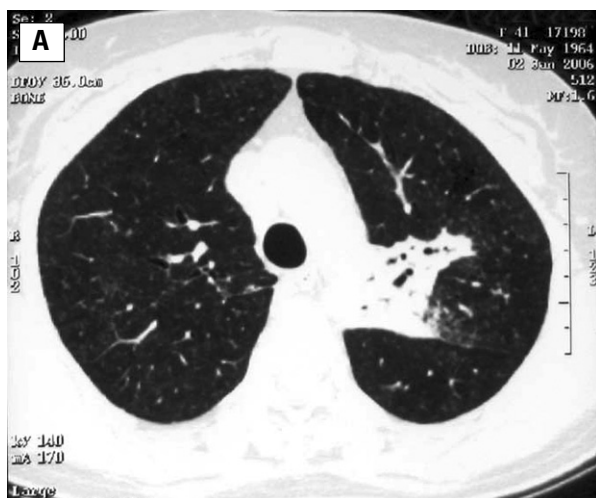


Rycina 2. Badanie RTG klatki piersiowej. Obszar zagęszczeń miąższowych w dolnym polu płuca prawego. W płacie górnym prawym dobrze odgraniczony i wysycony cień okrągły odpowiadający gruźliczakowi

Figure 2. Chest X-Ray. Area of consolidations in the right lower zone. Well defined and circumscribed round opacity in the right upper lobe-tuberculoma

Podczas ambulatoryjnych wizyt zmniejszono dawkę prednizonu do 30 mg/d. i w tym czasie (czerwiec 2006 roku) pojawiła się ponownie gorączka sięgająca 39°C, z dreszczami, jednocześnie nasiliła się duszność wysiłkowa. W badaniu TKWR płuc wykryto świeże zmiany naciekowe, lecz o innej lokalizacji niż poprzednie oraz stwierdzono wyraźnie liczniejsze guzki w porównaniu z badaniem z 2002 roku. Wobec braku poprawy po antybiotykoterapii chorą przeniesiono ze szpitala rejonowego do IGiChP w celu dalszej diagnostyki.

W chwili przyjęcia do kliniki chora gorączkowała i występowała u niej duszność wysiłkowa. Na podstawie odchyłeń w badaniu przedmiotowym stwierdzano zmiany osłuchowe nad płucami o charakterze „pisków” oraz dyskretne obrzęki kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano wzrost leukocytozy do 18 000/ml ze zwiększonym odsetkiem granulocytów obojętnochłonnych (87%), hipalbuminemię (42%) oraz znacznie podwyższone stężenie białka ostrej fazy (104 mg/l), ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO_2 , *partial pressure of O₂*) wynosiło 70 mm Hg. W badaniu TKWR stwierdzono nacieki z bronchogramem powietrznym i rozsiane obszary matowej szyby w obu płucach oraz wyraźną progresję



Rycina 3A, B. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości. Obszary zagęszczeń miąższowych z bronchogramem powietrznym i zaciemnienia o typie matowej szyby w płacie górnym lewego płuca oraz w płacie środkowym, o okołoskrzelowej i obwodowej dystrybucji. Obraz sugeruje organizujące się zapalenie płuc

Figure 3A, B. High resolution computed tomography. Areas of consolidations with air bronchogram and ground glass opacities in peribronchial and peripheral distribution in the left upper and middle lobes. Appearance suggesting bronchiolitis obliterans organising pneumonia

zmian guzkowych wewnątrz- i zewnątrzrazikowych, niektórych z cechami rozpadu (ryc. 4). W badaniu bronchoskopowym nie wykazano zmian makroskopowych ani zalegania ropnej wydzieliny w oskrzelach. Wykonano biopsję przezoskrzelową płuca, uzyskując fragment miąższu z nasilonymi przewlekłymi naciekami zapalnymi, barwienie metodą Grocott'a nie ujawniło grzybów. Z wielokrotnych posiewów krwi nie uzyskano wzrostu patogenów. Posiewy wydzieliny oskrzelowej



Rycina 4. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości. Nacieki z bronchogramem powietrznym i pola o typie matowej szyby, bardzo liczne wewnątrz- i zewnątrzrazikowe guzki, niektóre z drobnymi ogniskami rozpadu sugerującymi infekcyjny charakter zmian

Figure 4. High resolution computed tomography. Areas of air space infiltrates and ground glass opacities. Numerous ill defined and well defined nodules some with subtle cavitation suggesting infection

nie wykazały obecności bakterii ani prątków gruźlicy. Nie wykryto także materiału genetycznego wirusa cytomegalii (CMV) ani *Pneumocystis jiroveci* w popłuczynach oskrzelowych. Wyniki badań w kierunku *Legionella pneumophila* (antygen w moczu, serologia) oraz *Mycoplasma* i *Chlamydia pneumoniae* (serologia) były negatywne. Ze względu na utrzymującą się wysoką gorączkę stosowano antybiotykoterapię (ciprofloksacyna, amoksycylina z kwasem klawulanowym, ceftazidim), przy jednoczesnej redukcji dawki prednizonu, nie uzyskano jednak poprawy. Po 8 dniach otrzymano wynik posiewu wydzieliny oskrzelowej, w którym stwierdzono zlewny wzrost *Aspergillus fumigatus*. Zastosowano amfoterycynę B, uzyskując ustąpienie gorączki, wyraźne obniżenie stężenia białka ostrej fazy (16 mg/l) oraz częściową regresję zmian w płucach w obrazie radiologicznym. W kontrolnym posiewie wydzieliny oskrzelowej wykonanym po 4 tygodniach leczenia wyhodowano pojedyncze *Aspergillus*. Chora została wypisana do domu w stanie dobrym, z rozpoznaniem kropidlakowego zapalenia płuc oraz zaleceniem przyjmowania itraconazolu w dawce 200 mg/dobę jako kontynuacji leczenia przeciwgrzybiczego do czasu planowej kontroli w IGiChP za miesiąc.

W kilka dni po opuszczeniu IGiChP chora ponownie zaczęła gorączkować do 39°C. Badanie RTG klatki piersiowej wykazało świeże masywne ognisko zagęszczeń zlokalizowane w polu dolnym



Rycina 5. Badanie RTG klatki piersiowej. Masywne świeże ognisko zagęszczeń miąższowych w płacie dolnym lewym

Figure 5. Chest X-Ray. Massiv new area of air space consolidations in the left lower lobe

płuca lewego (ryc. 5). W badaniu przedmiotowym stwierdzono trzeszczenia nad polem dolnym płuca lewego oraz niewielkie obrzęki kończyn dolnych, ciśnienie tętnicze wynosiło 110/70 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: leukocytozę 10 400/ml ze zwiększonym odsetkiem granulocytów obojętnochłonnych (81%), niedokrwistość (Hgb 10,2 g%), wysokie wskaźniki zapalne (stężenie białka ostrej fazy 84 mg/l), hipoalbuminię (37,7%) oraz hipoksemię ($\text{PaO}_2 = 62$ mm Hg). Powtórzono wszystkie poprzednio wykonywane badania mikrobiologiczne i mikologiczne w poszukiwaniu sprawczego patogenu — tylko w popłuczynach oskrzelowych wykryto obecność materiału genetycznego CMV, bez przeciwciał anty-CMV w klasie IgM w surowicy. Zastosowanie gancykłowiru nie przyniosło poprawy. Podjęto próbę leczenia sulfametoksazolem/trimetoprimem dożylnie w dawce 120 mg/kg mc./d. i uzyskano poprawę stanu ogólnego, ustąpienie gorączki, normalizację wskaźników zapalnych, ustąpienie hipoksemii ($\text{PaO}_2 = 77,8$ mm Hg) oraz poprawę w obrazie radiologicznym płuc. Leczenie trwające 21 dni było powikłane przemijającą bezobjawową pancytopenią.

Z powodu wieloletniego wywiadu nawracających infekcji wysunięto podejrzenie występowania u chorej zaburzeń odporności. Chora jako dziecko kilkakrotnie była hospitalizowana z powo-

du zapaleń płuc, a bliźniaczy brat zmarł w wieku 40 lat na „jakąś” chorobę płuc. Chora ma 3 dzieci (6, 12 i 14 lat), które są zdrowe.

Przeprowadzono badania uzupełniające: 1) stężenia immunoglobulin w surowicy, które były prawidłowe, 2) HIV Duo, którego nie wykryto, 3) cytometrię przepływową krwi, w której nie stwierdzano zaburzeń w obrębie limfocytów. Biorąc pod uwagę możliwość występowania dysfunkcji granulocytów, wykonano test chemiluminescencji z pełnej krwi, który wykazał istotne upośledzenie czynności wymienionych komórek (wynik testu 721 cpm przy normie 26600–76200). Test redukcji błękitu nitrotetrazolowego (NBT) według Parka wykazał tylko 1% granulocytów obojętnochłonnych NBT-dodatnich, natomiast wynik testu rozmazowego NBT stymulowanego octanem mirystynianu forbolu (PMA, *phorbol myristate acetate*) wyniósł 0 dla 100% komórek, co znaczy, że żaden granulocyt obojętnochłonny nie uległ stymulacji. Dodatkowo wykonano badanie „wybuchu tlenowego”, które wykazało bardzo niską aktywność oksydazy NADPH (6,5% w porównaniu z 90,8% w kontroli u osoby niespokrewnionej).

Ostatecznie, na podstawie całości obrazu klinicznego, wywiadu oraz badań, rozpoznano PChZ. W stanie dobrym chora została wypisana do domu z zaleceniem stałej profilaktyki zakażeń (itrakonazol, sulfametoksazol/trimetoprim). W przyszłości planowane jest wykonanie badania genetycznego oraz badanie dzieci chorej.

Omówienie

Pierwszy opis PChZ pochodzi z 1954 roku, kiedy Janeway i wsp. opisali 5 dzieci z hipergammaglobulinemią cierpiących na ciężkie nawracające infekcje [8]. Pięć lat później Bridges i wsp. opisali 4 chłopców z hipergammaglobulinemią, nawracającymi infekcjami płuc, węzłów chłonnych i skóry oraz obecnością ziarniniaków [9].

Najczęstszymi objawami PChZ są nawracające, często ciężkie i zagrażające życiu zakażenia. Według wielu danych z literatury najczęstszą lokalizacją zakażeń są płuca, a czynnikiem etiologicznym jest *Aspergillus fumigatus* [2, 10, 11]. Zmiany w badaniach radiologicznych płuc nie są swoiste dla PChZ, najczęściej wiążą się z zakażeniem. Mogą się manifestować jako ogniskowe zagęszczenia miąższowe z widocznym często bronchogramem powietrznym bądź jako rozsiane zmiany guzkowe związane albo z procesem infekcyjnym albo z powstawaniem tak zwanych jałowych, czyli niezwiązanych z zakażeniem ziarniniaków. Zapalenia płuc u chorych na PChZ mają nierzadko tendencję do przewlekania się, co może prowadzić do przetrwa-

łej limfadenopatii węnek lub śródpiersia bądź włóknienia płuc, widywanego czasami w obrazach radiologicznych klatki piersiowej tych chorych. U około 20% zapalenie płuc jest powikłane powstaniem ropnia płuca lub ropniaka opłucnej, u 1/3 opisywano szerzenie się zakażenia przez ciągłość na otaczające tkanki [10].

W obrazach radiologicznych płuc naszej chorej zmiany guzkowe obserwowano od początku 2002 roku. Pacjentka zgłaszała wówczas jedynie suchy kaszel oraz pogorszenie tolerancji wysiłku, nie gorączkowała. Obraz płuc w badaniu TKWR, łącznie z wywiadem (chora była mieszkanką wsi) oraz badaniami dodatkowymi (dodatnie testy precypitacyjne z antygenami ptasimi), sugerował AZPP. Z tego powodu chorą leczono prednizonem, uzyskując częściową regresję zmian guzkowych. Jest prawdopodobne, że obserwowane zmiany guzkowe były związane z obecnością „jałowych” ziarniniaków w PChZ. Podobny kilkuletni przebieg PChZ skąpoobjawowy klinicznie, lecz z obecnością zmian guzkowych w płucach w badaniach obrazowych, opisali Tafti i wsp., sugerując jednocześnie, że w pewnych uzasadnionych przypadkach zmian rozsianych w płucach o charakterze guzków, szczególnie gdy badanie histologiczne wykaże obecność ziarniniaków, należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej także PChZ [12]. W późniejszym okresie u naszej chorej na „przewlekłe” zmiany guzkowe nałożyły się zmiany o podłożu infekcyjnym — guzki z cechami rozpadu (zakażenie *Aspergillus*) i zmiany o charakterze skonsolidowanych nacieków zapalnych z obecnym bronchogramem powietrznym, które ustąpiły po sulfametoksazolu.

Obraz histologiczny wycinków tkanek z zajętych przez proces chorobowy narządów nie jest swoisty dla PChZ. Moskaluk i wsp., oceniając materiał z płuc pobrany w trakcie biopsji otwartej od 20 chorych na PChZ, u wszystkich stwierdzili obecność zapalnych ziarniniaków z martwicą lub bez martwicy, mogących występować także w innych chorobach ziarniniakowych. Dodatkowo u 28% chorych stwierdzono nacieki eozynofilowe w płucach, co w każdym przypadku wiązało się z aktywnym zakażeniem grzybiczym, przy czym u 59% chorych dominowały nacieki limfocytarne [13]. U naszej chorej nie wykonywano biopsji otwartej płuca, natomiast w obrazie histologicznym materiału z płuc pobranego drogą oligobiopsji stwierdzano jedynie przewlekłe nacieki zapalne.

Częstymi drobnoustrojami powodującymi infekcje u chorych na PChZ są także bakterie, głównie katalazo-dodatnie, reagujące z reguły na duże dawki sulfametoksazolu/trimetoprimu, w tym *Salmonella typhi* (według raportu amerykańskiego

obejmującego 368 chorych na PChZ posocznice, o etiologii głównie salmonellowej, stwierdzano u 18% chorych), prątki gruźlicy i prątki atypowe oraz *Pneumocystis jiroveci* [2, 14]. Przedstawiana przez nas chora przebyła posocznice wywołaną przez *Salmonella typhi* oraz — przypuszczalnie — gruźlicę płuc, a także zapalenie płuc wywołane prawdopodobnie przez gronkowca, co może sugerować pozytywny efekt leczniczy sulfametoksazolu. Dodatkowo w trakcie kolejnego epizodu ciężkiej infekcji wykryto w popłuczynach oskrzelowych materiał genetyczny cytomegalowirusa (CMV). Zakażenie CMV nie jest charakterystyczne dla przewlekłej choroby ziarniniakowej. Przypadki takich zakażeń opisywano jako powikłanie przewlekłej steroidoterapii u chorych na PChZ [1, 13]. Nasza chora była leczona prednizonem przez 3 miesiące bezpośrednio przed serią zakażeń.

Narządami często zmienionymi chorobowo w PChZ są węzły chłonne obwodowe oraz skóra. Liese i wsp., podsumowując 22-letnią obserwację 39 chorych na PChZ, stwierdzili ropne zapalenie węzłów chłonnych u 87% chorych, a ropnie skóry u 72% chorych [14]. Czynnikiem etiologicznym był gronkowiec złocisty. U naszej chorej nie obserwowano zmian zapalnych węzłów chłonnych ani zmian ropnych na skórze. W 2003 roku w badaniu histologicznym guzków ze skóry na przedramieniu stwierdzono nacieki zapalne z przewagą granulocytów, miejscami tworzących mikroropnie. W 2005 roku opisano rodzeństwo, leczone przez kilka lat dermatologicznie z powodu występujących już w dzieciństwie nawracających zmian skórnych o charakterze „krostek”, guzków i rumienia, zlokalizowanych głównie na twarzy. W badaniu histologicznym wycinków ze skóry wykryto, podobnie jak u naszej chorej, nacieki zapalne, głównie neutrofilowe. Po kilku latach obserwacji zmian skórnych, gdy zaczęły się pojawiać infekcje układowe, rozpoznano PChZ [15].

Bardzo charakterystyczne dla PChZ jest zajęcie przewodu pokarmowego, które najczęściej manifestuje się hepato- bądź splenomegalią (spotykaną nawet u 90% chorych) oraz ropniami lub mikroropniami wątroby stwierdzanymi u 55% chorych. Najczęstszymi objawami są bóle brzucha, biegunki, ubytek masy ciała, u 16% chorych występuje ropień okołoodbytniczy, a u kolejnych 16% — zwężenie odźwiernika [10]. Marciano i wsp., badając 140 chorych na PChZ, stwierdzili zajęcie przewodu pokarmowego u 32,8%. Stałym objawem występującym u wszystkich były bóle brzucha (100%), dość charakterystyczna była hipalbuminemia stwierdzana u 70% chorych [16]. Przedstawiana przez nas chora nie manifestowała objawów

ze strony przewodu pokarmowego, a badanie USG jamy brzusznej nie wykazywało patologii.

Zakażenia układu moczowego i układu nerwowego w PChZ są zdecydowanie rzadsze, według literatury sięgają odpowiednio 5–15% i poniżej 5% [10]. Nasza chora nie manifestowała objawów ze strony wymienionych narządów.

Nie ma przyczynowego leczenia PChZ. Leczeniem z wyboru jest intensywna antybiotykoterapia aktywnych infekcji. Bardzo ważna jest profilaktyka zakażeń polegająca na przewlekłym stosowaniu itrakonazolu oraz sulfametaksazolu/trimetoprimu [1], co poprawia rokowanie u chorych na PChZ (według danych amerykańskich roczna śmiertelność chorych na PChZ wynosi 2–5%) [2]. Długoterminowa profilaktyka antybiotykowa istotnie zmniejsza częstość bakteryjnych infekcji u chorych na PChZ (z 4,8 przypadków/100 pacjentów w ciągu miesiąca do 1,6 przypadków, $p = 0,035$) [14]. Podobnie stosowanie itrakonazolu jest bardzo efektywne w zapobieganiu zakażeniom grzybiczym, jednocześnie jest on dobrze tolerowany [17]. Preparatem zarejestrowanym do leczenia profilaktycznego jest także rekombinowany interferon γ (rINF- γ), którego stosowanie znacząco, o 70%, zmniejsza zarówno częstość, jak i ciężkość zakażeń bakteryjnych [18]. Jednak w ostatnich badaniach prowadzonych w Brazylii i Japonii wykazano, że rekombinowany interferon γ może być skuteczny tylko w rzadkich wariantach choroby spowodowanych mutacjami typu „splice site” [19, 20]. Kortykosteroidy nie są preparatami rutynowo stosowanymi w każdym przypadku rozpoznanej PChZ. Według danych z piśmiennictwa można je stosować jedynie w przypadkach powikłań choroby, na przykład gdy dochodzi do zwężenia w obrębie przewodu pokarmowego czy pojawiają się pseudoguzę w drogach moczowych [1] lub w ciężkich zakażeniach opornych na leczenie antybiotykami, jako leczenie wspomagające [1, 21]. U naszej chorej rozpoznawano choroby (AZPP, BOOP), w których stosuje się prednizon. W trakcie kortykoterapii obserwowano kilkakrotnie wyraźną poprawę kliniczną i radiologiczną.

W ciężkich zakażeniach, nawracających mimo profilaktyki antybiotykowej, korzystnym rozwiązaniem może być autologiczny przeszczep szpiku, szczególnie u dzieci mających rodzeństwo ze zgodnością w obrębie antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*). W jednym z opracowań podano informację, że spośród 24 chorych poddanych takiemu leczeniu 20 żyje bez objawów choroby [22].

Przyszłością jest terapia genowa. W Europie takie próby podjęto po raz pierwszy w 2004 roku. Dotychczas tego rodzaju terapii (tj. podaniu gp91-

-phox za pomocą wektora retrowirusowego) poddano 2 osoby i uzyskano dobry efekt kliniczny [4].

Historia choroby naszej pacjentki stanowi rzadkość ze względu na późny wiek wykrycia choroby. Wiadomo, że objawy PChZ, pod postacią nawracających zakażeń, występują najczęściej w pierwszych latach życia (w 95% do 5. roku życia) [23]. Trudno powiedzieć, z czym wiąże się to opóźnione pojawienie się objawów. Z jednej strony znaczenie może mieć rodzaj mutacji. U chorych z defektem w obrębie cytochromu b588, to jest mutacją gp91-phox czy p22-phox, przebieg kliniczny choroby jest z reguły cięższy, w przeciwieństwie do chorych z defektem p47-phox, o których wiadomo, że łagodniej przechodzą chorobę, co wiąże się prawdopodobnie z zachowaną resztkową produkcją nadtlenu [1]. Skopczyńska i wsp. wykazali, że mutacja typu nonsensownego C-481-T w genie CYBB koreluje z ciężkim przebiegiem PChZ [24], natomiast Jurkowska i wsp. nie ujawnili związku pomiędzy typem mutacji a ciężkością choroby [25]. U naszej chorej nie wykonywano badania genetycznego, jednak wyniki badań dodatkowych (dodatni test NBT po stymulacji) sugerują postać PChZ związaną z chromosomem X, czyli tę o przewidywanym ciężkim przebiegu klinicznym ujawniającym się typowo we wczesnym dzieciństwie. Powodem późnej manifestacji choroby może być także związana z wiekiem zaburzona inaktywacja chromosomu X (tzw. *age-related skewing of lyonization*) bądź zwiększona w dzieciństwie aktywność innych elementów układu immunologicznego w celu kompensacji zaburzeń fagocytozy [26]. Trudno powiedzieć, który z czynników zadecydował o późnej manifestacji choroby u naszej chorej.

Przeglądając literaturę, można znaleźć jedynie pojedyncze przypadki PChZ u ludzi w średnim lub w starszym wieku.

Najbardziej zbliżony do naszej chorej jest przypadek opisany przez Luna i wsp., którzy przedstawili 43-letnią kobietę hospitalizowaną z powodu nawracających infekcji i zmian w jelicie. Pierwsze objawy wystąpiły w 17. roku życia — były to zwykłe, typowe infekcje niekojarzone z zaburzeniami immunologicznymi. Następnie pojawiły się nawracające zmiany ropne na skórze, ciężkie pneumonie oraz w końcu posocznica wywołana przez *Salmonella typhi*. Test oksydacyjny z dwuhydrorodaminą po stymulacji PMA wykazał, że u tej chorej tylko 2% neutrofilów produkuje nadtlenuki i ma zdolności bójcze. Badaniem genetycznym wykryto mutację w obrębie genu CYBB, to jest kodującego gp91-phox lub p22-phox [26]. U naszej chorej pierwsze epizody zakażeń także występowały w wieku dziecięcym i młodzieńszym (kilkakrotne hospitalizacje z powodu za-

paleń płuc) i także nie kojarzono ich z zaburzeniami układu odporności. Również przebyła ona posocznice salmonellową, nieadekwatną swoim ciężkim przebiegiem do niedużej dawki prednizonu (20 mg/d.), który wówczas przyjmowała. Test NBT po stymulacji PMA nie wykazał obecności komórek granulocytarnych produkujących nadtlenki.

Schapiro i wsp. opisali 69-letniego chorego, do tychczas zdrowego, który trafił do szpitala z powodu gorączki sięgającej 39°C, dreszczy i wymiotów. W badaniu przedmiotowym stwierdzano hepatosplenomegalię. Z posiewów krwi wyhodowano *Pseudomonas cepacia*. Hospitalizacja była powikłana niewydolnością oddechową oraz niewydolnością nerek, wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) oraz krwawieniem z przewodu pokarmowego. Po podaniu sulfametoksazolu/trimetoprimu stan chorego uległ szybkiej poprawie. Na podstawie przeprowadzonych testów (NBT) rozpoznano PChZ, badaniem genetycznym wykazano mutację w obrębie genu CYBB [27].

W 2005 roku opisano przypadek 80-letniej chorej z potwierdzoną PChZ. Kobieta ta do 66. roku życia była zdrowa, po czym zaczęły się powtarzać ciężkie nawracające infekcje (30 hospitalizacji w ciągu 8 lat). Zawsze stwierdzano wysokie wskaźniki zapalne, wzrost leukocytozy ze zwiększoną neutrofilią, anemię i hipergammaglobulinemię. W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę różne rozpoznania, takie jak zapalenia naczyń, toczeń trzewny, choroba Behceta i leczono chorą antybiotykami, kortykosteroidami, kolchicyną. Ostateczne rozpoznanie PChZ ustalono w 74. roku życia, stwierdzając głębokie upośledzenie fagocytozy granulocytów. W teście NBT po stymulacji PMA wykazano 2% komórek aktywnych, a w teście oksydacyjnym z dwuhydrorodaminą — jedynie 0,4%. Badaniem genetycznym wykryto mutację w obrębie genu CYBB, co pozwoliło na rozpoznanie PChZ związanej z chromosomem X [28].

Przedstawione powyżej opisy przypadków oraz historia choroby naszej pacjentki dowodzą, że w diagnostyce różnicowej nawracających ciężkich zakażeń należy uwzględnić choroby z grupy pierwotnych niedoborów immunologicznych, w tym PChZ, niezależnie od wieku chorego.

Piśmiennictwo

- Dinauer M.C. Chronic granulomatous disease and other disorders of phagocyte function. *Hematology* 2005; 89–95.
- Winkelstein J.A., Marino M.C., Johnston R.B. i wsp. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 155–169.
- Jurkowska M., Bernatowska E., Bal J. Genetic and biochemical background of chronic granulomatous disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2004; 52: 113–120.
- Assari T. Chronic granulomatous disease; fundamental stages in our understanding of CGD. *Med. Immunol.* 2006; 5: 4.
- Bonilla F.A., Geha R.S. Primary immunodeficiency diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 571–581.
- Kobayashi S.D., Voyich J.M., Braughton K.R. i wsp. Gene expression profiling provides insight into the pathophysiology of chronic granulomatous disease. *J. Immunol.* 2004; 172: 636–643.
- Smith R.M., Curnutte J.T. Molecular basis of chronic granulomatous disease. *Blood* 1991; 77: 673–689.
- Janeway C.A., Craig J., Davidson M. i wsp. Hypergammaglobulinemia associated with severe, recurrent and chronic non-specific infection. *Am. J. Dis. Child* 1954; 88: 388–392.
- Bridges R.A., Berendes H., Good R.A. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological and laboratory features of a new syndrome. *Am. J. Dis. Child* 1959; 97: 387–408.
- Khanna G., Kao S.C., Kirby P. i wsp. Imaging of chronic granulomatous disease in children. *RadioGraphics* 2005; 25: 1183–1195.
- Liese J.G., Jendrossek V., Jansson A. i wsp. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet* 1995; 346: 220–223.
- Tafti S.F., Tabarsi P., Mansouri N. Chronic granulomatous disease with clinical manifestation, outcome, and pattern of inheritance in an Iranian family. *J. Clin. Immunol.* 2006; 26: 291–296.
- Moskaluk C.A., Pogrebiak H.W., Pass H.I. i wsp. Surgical pathology of the lung in chronic granulomatous disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 102: 2684–2691.
- Liese J., Kloos S., Jendrossek V. i wsp. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J. Pediatr.* 2000; 137: 687–693.
- Luis-Montoya P., Mar Saez-de Ocariz M., Vega-Memije M.E. Chronic granulomatous disease: two members of a single family with different dermatologic manifestation. *Dermatol. Clin.* 2005; 4: 320–322.
- Marciano B.E., Rosenzweig S.D., Kleiner D.E. i wsp. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004; 4: 462–468.
- Gallin J.I., Alling D.W., Malech H.L. i wsp. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2416–2422.
- International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 509–516.
- Condino-Neto A., Newburger P.E. Interferon-gamma improves splicing efficiency of CYBB gene transcripts in an interferon-responsive variant of chronic granulomatous disease due to a splice site consensus region mutation. *Bllood* 2000; 95: 3548–3554.
- Ishibashi F., Mizukami T., Kanegasaki S. i wsp. Improved super-oxide-generating ability by interferon gamma due to splicing pattern change of transcripts in neutrophils from patients with a splice site mutation in CYBB gene. *Blood* 2001; 98: 436–441.
- Yamazaki-Nakashimada M.A., Stiehm E.R., Pietrapalo-Cienfuegos D. i wsp. Corticosteroid therapy for refractory infections in chronic granulomatous disease: case reports and review of the literature. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 257–261.
- Del Giudice I., Iori A.P., Mengarelli A. i wsp. Allogenic stem cell transplant from HLA-identical sibling for chronic granulomatous disease and review of the literature. *Ann. Hematol.* 2003; 82: 189–192.
- Mouy R. Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J. Pediatr.* 1989; 114: 555–560.
- Skopczyńska H., Roos D., Rabbani H. i wsp. Rodzaj mutacji genowej a przebieg kliniczny przewlekłej choroby ziarniniakowej. *Ped. Pol.* 1997; 72: 119–128.
- Jurkowska M., Kurenko-Deptuch M., Bal J. i wsp. The search for a genetic defect in Polish patients with chronic granulomatous disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2004; 52: 441–446.
- Lun A., Roesler J., Renz H. Unusual late onset of X-linked chronic granulomatous disease in an adult woman after unsuspected childhood. *Clin. Chem.* 2002; 48: 780–781.
- Schapiro B.L., Peter Ch.B., Klempner M.S. i wsp. Chronic granulomatous disease presenting in a 69-year-old man. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1786–1790.
- Wolach B., Scharf Y., Gavrieli R. i wsp. Unusual late presentation of X-linked chronic granulomatous disease in an adult female with a somatic mosaic for a novel mutation in CYBB. *Blood* 2005; 105: 61–66.