

# Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος της παιδικής ηλικίας. Πνευμονική εντόπιση

Α. Μιχαήλ-Στράντζια<sup>1</sup>, Α. Γαρούφη<sup>2</sup>, Σ. Δρακονάκη<sup>2</sup>

Περιγράφεται περίπτωση Χρόνιας Κοκκιωματώδους Νόσου σε αγόρι ηλικίας 11 ετών, η οποία παρουσιάστηκε με μορφή συμπαγούς, εντοπισμένης εξεργασίας στον άνω λοβό του δεξιού πνεύμονα. Περιγράφονται τα κλινικά, ιστολογικά και άλλα εργαστηριακά ευρήματα και συζητούνται τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

**Λέξεις κλειδιά:** Κοκκιωματώδης Νόσος, δυσλειτουργία, ουδετερόφιλα, λευκοκύτταρα, πνεύμων

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος αποτελεί εκδήλωση πρωτοπαθούς δυσλειτουργίας του αιμοφαγοκυτταρικού συστήματος. Οφείλεται στην ανεπάρκεια δράσης του συστήματος των NADPH-οξειδασών του πρωτοπλάσματος των πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων, με αποτέλεσμα την αδυναμία εξουδετέρωσης και πέψης φαγοκυτταροδέντων μικροβίων και μικροοργανισμών που παράγουν καταλάση. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1957 ως "Θανατηφόρος Κοκκιωματώδης Νόσος της παιδικής ηλικίας". Είναι σπάνια (1:10<sup>6</sup> άτομα), κληρονομική, φυλοσύνδετος κυρίως, συνδρομή (70-80%) ή μεταβιβάζεται κατά τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα (20-30%). Κλινικά χαρακτηρίζεται από χρόνιες ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις συνήθως κατά τα δύο πρώτα χρόνια της

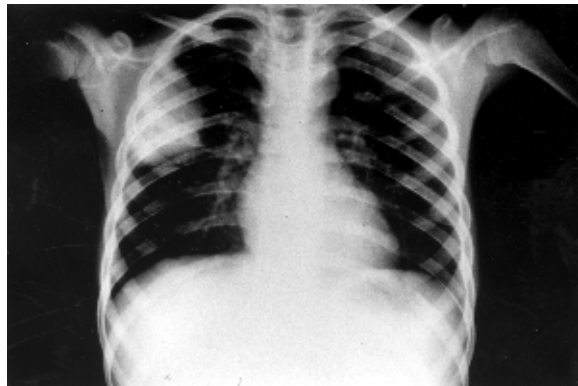
ζωής που είναι συχνά θανατηφόρες κατά το α' τρίμηνο. Οι αλλοιώσεις δυνατόν να εντοπίζονται στους πνεύμονες, λεμφαδένες, δέρμα, τοίχωμα γαστρεντερικού σωλήνα, ήπαρ, σπλήνα και οστά. Βασική ιστολογική αλλοίωση είναι ο σχηματισμός κοκκιωματώδους και νεκρωτικής φλεγμονής. Εργαστηριακά διαγιγνώσκεται με τη δοκιμασία αναγωγής της χρωστικής NBT στα πολυμορφοπύρηνα του αίματος του ασθενούς. Ο γενετικός έλεγχος καθιστά δυνατή την ταξινόμηση της νόσου και εν πολλοίς κατανοητή την κλινική εικόνα και την εξέλιξή της. Θεραπευτικά χορηγείται σχήμα Τριμεδροπρίμης - Σουλφαμεδοξαζόλης, ενώ η νόσος ελέγχεται ικανοποιητικά με την χορήγηση Interferon-gamma.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

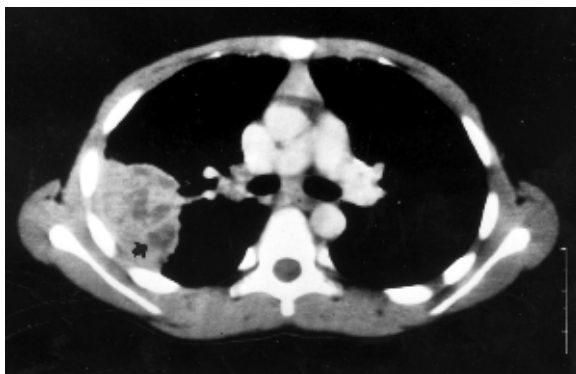
Αγόρι ηλικίας 11 ετών, χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα υγείας μέχρι τότε, προσήλθε με ιστορικό εμπυρέτου από μηνός και πύκνωση οπισθίου βρογχοπνευμονικού τμήματος δεξιού

<sup>1</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο και <sup>2</sup>Β' Παιδιατρική Κλινική Νοσοκομ. Παίδων "Π. & Α. Κυριακού", Αθήνα

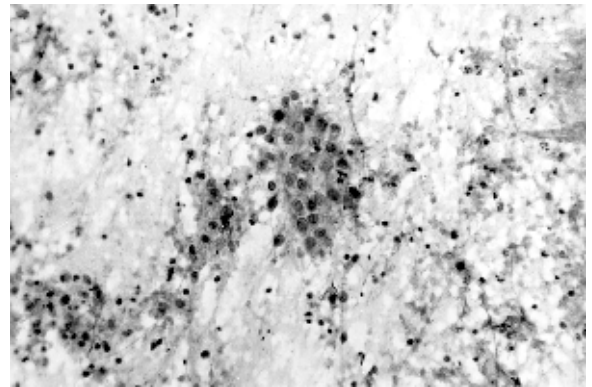
άνω λοβού (Εικ. 1). Χορηγήθηκαν αντιβιοτικά ευρέως φάσματος χωρίς κλινική ή εργαστηριακή βελτίωση. Τα ευρήματα των απεικονιστικών μεθόδων ήταν συμβατά με χωροκατακτητική επεξεργασία ή περιχαρακωμένο απόστημα (Εικ. 2), το οποίο δεν επηρεαζόταν από τη χορήγηση αντιβιοτικών. Το scanning οστών ήταν φυσιολογικό. Υπό την καθοδήγηση αξονικού τομογράφου διενεργήθη βιοψία δια λεπτής βελόνας (FNAB). Η μικροσκοπική εξέταση της επιστρώσεως του ληφθέντος υλικού παρουσιάζει κατ' αρχή μεγάλο αριθμό πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και ιστιοκυττάρων. Σε μερικές θέσεις η παρουσία συμπαγών αδροίσεων ιστιοκυττάρων σε πυκνή διάταξη παρέχουν την εντύπωση πλακόστρωτου και δέτουν την υπόνοια υπάρξεως κοκκιωμάτων (Εικ. 3). Πολυπύρηνες μορφές



**Εικόνα 1.** Ακτινογραφία θώρακος. Σκίαση άνω λοβού δεξιού πνεύμονος.



**Εικόνα 2.** Αξονική τομογραφία. Παρατηρούνται διαυγαστικές περιοχές που αντιστοιχούν στις νεκρώσεις του παρεγχύματος.

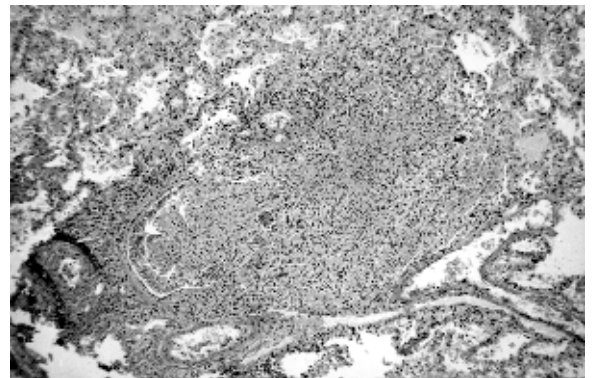


**Εικόνα 3.** Βιοψία διά λεπτής βελόνης. Διάσπαρτα φλεγμονώδη κύτταρα. Στο μέσον άδρoισμα ιστιοκυττάρων υπό μορφή πλακοστρώτου HEX250.

γιγαντοκυττάρων δεν ανευρέθησαν στο υλικό. Τέλος αποφασίσθηκε η χειρουργική εξαίρεση της αλλοίωσης.

Αφαιρέθηκε από το δεξιό άνω λοβό τμήμα πνεύμονα διαστ. 5x4,5x4 εκ., σπογγώδους υφής με πολλαπλές εμβόλιμες υπόφαιες εστίες διαμ. από 5-10 χιλιοστά.

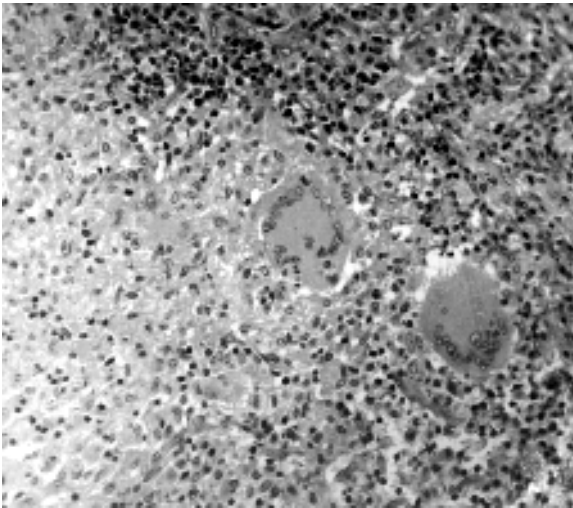
Ιστολογικώς ο βαθμός των παρατηρουμένων αλλοιώσεων ποικίλει. Παρατηρείται εικόνα βροχιολίτιδος αλλά και εκτεταμένης νεκρωτικής βροχοπνευμονίας με νέκρωση του τοιχώματος των βροχιολίων, των βρόγχων αλλά και του πνευμονικού παρεγχύματος (Εικ. 4). Οι νεκρωτικές εστίες σε ορισμένες μόνο θέσεις συνοδεύονται από σχηματισμό κοκκιωμάτων. Σε άλλες περιοχές, που πιθανώς παριστούν θέσεις οργανώσεως, παρατηρείται σχηματισμός τυπικών κοκκιωμάτων με πυκνές αδροίσεις επιδηλιοειδών ιστιοκυττάρων και



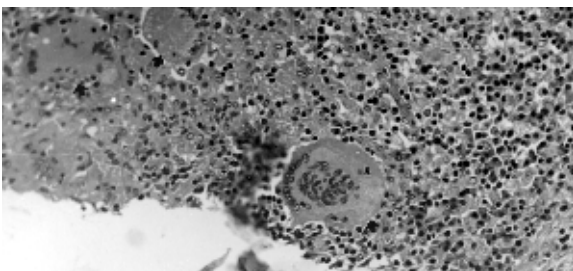
**Εικόνα 4.** Βροχοπνευμονία, τμηματική καταστροφή του βροχιολίου HEX100.

παρουσία ποικιλομόρφων πολυπυρήνων γιγαντοκυττάρων τύπου Langhan's, οστεοκλαστών ή ξένου σώματος. Μερικά εξ αυτών φέρουν 50-70 πυρήνες υπενδυμίζοντας τα γιγαντοκύτταρα Warthin-Finkeldey επί ιλαράς (Εικ. 5, 6). Ο γειτονικός πνευμονικός ιστός παρουσιάζει πολλά λιποειδοφόρα ιστοκύτταρα στις κυψελίδες καθώς και λεμφοκύτταρα και πλασματόκύτταρα. Σε μερικές θέσεις παρατηρείται πάχυνση και υαλοειδοποίηση του τοιχώματος των αγγείων. Η αναζήτηση οξειαντόχων ή άλλων βακτηριδίων απέβη αρνητική. Τα ιστοκύτταρα ανοσοϊστοχημικώς εκφράστηκαν εντόνως δεικτικά στους δείκτες S-100, LYS,  $\alpha_1$ -antichymotrypsin & CD68.

Με την ένδειξη πιθανής χρόνιας κοκκιωματώδους νόσου συνεστήθη εργαστηριακός έλεγχος της λειτουργίας των λευκοκυττάρων του αίματος του ασθενούς δια ποσοτικού προσδιορισμού της ικανότητας αναγωγής του NBT.



Εικόνα 5. Κοκκίωμα με επιθηλιοειδή ιστοκύτταρα και πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα HEX250.



Εικόνα 6. Διάφοροι τύποι γιγαντοκυττάρων HEX250.

Η ανωτέρω δοκιμασία έδειξε πλήρη έλλειψη της ικανότητας αυτής (NBT test =0). Το εύρημα αυτό σε συνδυασμό με την κλινική και την ιστολογική εικόνα στοιχειοθετούν τη διάγνωση της χρόνιας Κοκκιωματώδους Νόσου.

Η διάγνωση αυτή τεκμηριώθηκε γενετικά με την Western blot ανάλυση, όπου ευρέδη σαφές έλλειμμα του πρωτοπλασματικού συμπαραγόντα p47-phox του συστήματος NADPH-οξειδασών στα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα του ασθενούς. Η γενετική έκφραση του αντιστοίχου τμήματος του ενζυμικού αναπνευστικού συστήματος στα λευκοκύτταρα των γονέων ήταν απόλυτα φυσιολογική, ενώ το ποσοστό της αναγωγής NBT στο αίμα τους ήταν 100%.

Τα αποτελέσματα αυτά επιτρέπουν την ταξινόμηση της περίπτωσης στην μορφή της νόσου που μεταβιβάζεται γενετικά κατά τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα και εξηγούν ενδεχομένως την καθυστερημένη εμφάνιση και την ήπια σχετικά διαδρομή της νόσου στον ασθενή και την απουσία οποιασδήποτε ανωμαλίας στο αίμα των γονέων.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος (Χ.Κ.Ν.), σπάνιο κλινικό σύνδρομο (1:10<sup>6</sup> άτομα) αποτελεί εκδήλωση πρωτοπαδούς συγγενούς δυσλειτουργίας του αιμοφαγοκυτταρικού συστήματος, όπου ουδετερόφιλα-ηωσινόφιλα, μονοκύτταρα ή μακροφάγα κύτταρα ανεπαρκούν να παράγουν υπεροξείδιο του οξυγόνου (O<sub>2</sub>), υπεροξείδιο του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) και άλλες ρίζες οξυγόνου, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μικροβιοκτόνο δράση έναντι φαγοκυτταροδέντων μικροβίων και μικροοργανισμών που παράγουν καταλάση. Για πρώτη φορά το 1957, περιεγράφη, σε αγόρια, ένα νέο σύνδρομο "θανατηφόρος κοκκιωματώδης νόσος της παιδικής ηλικίας"<sup>1</sup>. Έκτοτε με τις εξελίξεις της μοριακής βιολογίας και της γενετικής προστέθηκαν νέα δεδομένα για τη φύση της νόσου καθορίζοντας επιπλέον και τον κλινικό, βιοχημικό και γενετικό χαρακτήρα του συνδρόμου.

Φυσιολογικά η επαφή του μικροβίου με τη μεμβράνη του κοκκιοκυττάρου διεγείρει το μηχανισμό έκρηξης αλυσιδωτών αντιδράσεων του μεμβρανοσύνδετου αναπνευστικού συστήματος των NADPH-οξειδασών<sup>2-5</sup>, οι οποίες αποσκοπούν στην παραγωγή O<sub>2</sub>- και H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> εντός του φαγοσώματος, απαραίτητων για τη σύντηξη των

μεμβρανών αυτού και τη λύση και πέψη του μικροβίου. Στο σύστημα των οξειδασών φυσιολογικά συμμετέχει το κυτόχρωμα b, το οποίο αποτελείται από το διμερές α, 22 KD μοριακού βάρους και το διμερές β, 91 KD μοριακού βάρους. Η δράση αυτών ενισχύεται από την παρουσία δύο διαλυτών πρωτεϊνικών παραγόντων μοριακού βάρους 47 KD και 67KD αντιστοίχως. Το σύστημα αυτό λειτουργεί σαν δεξαμενή οξυγονούχων ριζών, χρησιμοποιώντας το ένζυμο NADPH σαν δότη ηλεκτρονίων ( $e^-$ ) προς σχηματισμό  $H_2O_2$ . Η ακεραιότητα αυτής της λειτουργίας ελέγχεται με τη δοκιμασία αναγωγής της χρωστικής Nitroblue-Tetrazolium (NBT) στο αίμα του ασθενούς, η οποία αποτελεί μέτρο της ανεπάρκειας, όπου μάλιστα υφίσταται και γραμμική σχέση μεταξύ του βαθμού αναγωγής NBT και της βακτηριοκτόνου δράσης των κοκκιοκυττάρων. Το στάδιο παραγωγής  $H_2O_2$  αποτελεί το κλειδί για την ολοκλήρωση της φαγοκυττάρωσης των μικροβίων ή για την πυροδότηση ιστικής βλάβης.

Στη ΧΚΝ παρατηρείται ανεπάρκεια δράσης της NADPH-οξειδάσης<sup>5</sup> οφειλομένη στην αδρανοποίηση του διμερούς β του κυτοχρώματος b είτε στην απουσία της συνεργικής δράσης του πρωτεολυτικού ενζυμικού παράγοντα μοριακού βάρους 47KD. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή  $H_2O_2$  και μειωμένη μικροβιοκτόνο δράση.

Γενετική βάση της ανεπαρκούς λειτουργίας της αναπνευστικής έκκριξης αποτελεί αφενός μεν ένα X-φυλοσύνδετο γονίδιο υπεύθυνο για την έκφραση του διμερούς β του κυτοχρώματος b και αφετέρου ένα υπολειπόμενο σωματικό ευθυνόμενο για την έκφραση του ενισχυτικού παράγοντα δράσης χαμηλού μοριακού βάρους. Μη έκφραση του ενός ή του άλλου γονιδίου καθορίζει το φυλοσύνδετο ή τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα μεταβίβασης της νόσου.

Κλινικά η ΧΚΝ χαρακτηρίζεται από χρόνιες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις<sup>6-9</sup> κατά τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής του παιδιού, οφειλόμενες σε μικρόβια χαμηλής λοιμογόνου δύναμης όπως *Serratia marcescens*, εντεροβακτηριακά (Κλεμψιέλλα, Αεροβακτηριοειδή, ή Σαλμονέλλα) ή κάποιους τύπους Σταφυλοκόκκων. Σε ποσοστό 90% προσβάλλονται οι πνεύμονες ενώ περιγράφεται ότι το 50% παιδιών που κατέληξαν με ΧΚΝ παρουσίαζαν πνευμονική εντόπιση. Ακολουθούν σε συχνότητα αποσηματώδεις λεμφαδενίτιδες, μικροαποσημα-

τώδεις διηθήσεις του χορίου του δέρματος ή παραεδρικά αποστήματα, αποφράξεις εντέρου από χρόνιες κοκκιωματώδεις φλεγμονές, περιχαρωμένα αποστήματα ήπατος και σπληνός και τέλος πολυεστιακή οστεομυελίτιδα.

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο σε ασθενείς με ΧΚΝ αποδεικνύεται ότι τα κοκκιοκύτταρα δεν συνοδεύονται από μορφολογικές ανωμαλίες, επιδεικνύουν φυσιολογική χυμοτακτική και φαγοκυτταρική συμπεριφορά, όμως, χαρακτηριστικά παρουσιάζουν μειωμένη παραγωγή  $H_2O_2$  ελεγχόμενη με την απουσία της αναγωγής του NBT στο αίμα τους.

Βασική ιστολογική αλλοίωση<sup>10,11</sup> είναι η δημιουργία αποστημάτων από συρρέοντα πολυμορφοπύρρηνα με διαφόρου βαθμού νέκρωση, τα οποία περιβάλλονται από πυκνές αδρόϊσεις επιθηλιοειδών ιστοκυττάρων, συχνά λιποειδοφόρων και παρουσία πολυπυρήνων γιγαντοκυττάρων, η μορφή των οποίων ποικίλει (Touton's, Langerhan's, τύπου οστεοκλαστών, Warthin- Finkeldley κ.λπ.).

Δεν υπάρχει ειδική ιστολογική εικόνα χαρακτηριστική για τη νόσο. Ο παθολογοανατόμος θα πρέπει να ακολουθήσει την ιστολογική πρακτική διαφορικής διαγνωστικής των κοκκιωματώδων αλλοιώσεων για τον αποκλεισμό άλλων νόσων. Λαμβάνοντας υπ' όψιν και τα κλινικά δεδομένα θα πρέπει να θέσει στον κλινικό την πιθανότητα χρόνιας κοκκιωματώδους νόσου, η οποία και θα τεκμηριωθεί μόνο με τα δεδομένα και άλλων ειδικών εργαστηριακών εξετάσεων. Επί πνευμονικής εντοπίσεως της νόσου η διαφορική διάγνωση θα γίνει κυρίως από τη φυματίωση. Ευρήματα που μπορεί να θεωρηθούν υπέρ της ΧΚΝ είναι η απουσία τυπικών φυματίων, η έλλειψη τυροειδούς νεκρώσεως, η συνύπαρξη στοιχείων κοινής φλεγμονής-αποστηματικής, η μεγάλη ποικιλία στη μορφή των γιγαντοκυττάρων και η εντόπιση μεμονωμένων γιγαντοκυττάρων εν μέσω διαφόρων φλεγμονωδών κυττάρων, πέραν εκείνων που συμμετέχουν στα κοκκιώματα.

Επειδή στο μηχανισμό της αναπνευστικής έκκριξης συμμετέχουν εκτός της NADPH-οξειδάσης και NADPH-ρεδοκτάσης και πολλά άλλα αναπνευστικά ένζυμα υποχρεούμεθα να δεχθούμε ότι ανεπάρκεια δράσης αφορώσα οποιαδήποτε εξ αυτών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σύνδρομο που προσομοιάζουν φαινοτυπικά με τη ΧΚΝ, όπως λιποχρωματική Ιστοκύτωση, ανεπάρκεια (G-G-PD, ανεπάρκεια της

γλουταδιονικής υπεροξειδάσης, και της γλουταδιονικής συνδετάσης και το σύνδρομο "job's".

Χωρίς θεραπεία η νόσος καταλήγει προοδευτικά σε θάνατο του ασθενούς. Ο μέσος όρος ζωής είναι 5-7 χρόνια, και έχει άμεση σχέση με τη γενετική ταξινόμηση της περίπτωσης αφού γενετικά ο υπολειπόμενος σωματικός χαρακτήρας μεταβίβασης της ΧΚΝ συνοδεύει ήπιες εκδηλώσεις παρουσιαζόμενες στο τέλος της παιδικής ηλικίας έως και την ενηλικίωση. Ωστόσο η χορήγηση αντιβιοτικού σχήματος τριμεθοπρίμης-Σουλφαμεθοξαζόλης<sup>12,13</sup> κατάφερε να επιμηκύνει τα ελεύθερα συμπτώματων χρονικά μεσοδιαστήματα. Τελευταία σε ευρεία πολυκεντρική μελέτη αποδείχθη ότι η

χορήγηση Inferferon-gamma σε συγκεκριμένη δόση και σχήμα προφυλάσσει τον ασθενή από νέες υποτροπές<sup>14</sup>.

Η ΧΚΝ απαιτεί συνεχή παρακολούθηση δεδομένου ότι η κλινική εικόνα ποικίλει ευρέως ανάλογα της γενετικής έκφρασης της νόσου.

Επίσης είναι απαραίτητο να εξοικειωθούμε με τη δυσλειτουργία του αιμοφαγοκυτταρικού συστήματος και ειδικότερα να υποπτευόμαστε τη ΧΚΝ σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες και ασυνήθιστες φλεγμονώδεις εκδηλώσεις ή ανεξήγητα χειρουργικά προβλήματα επουλώσεως τραυμάτων.

## SUMMARY

### *Chronic granulomatous disease of the lung case report*

*C. Mihail Strantzia, A. Garoufi, S. Drakonaki*

*"P.A. Kyriakou", Childrens Hospital. Pathology Department, and B' Paediatric Clinic, Athens*

*A case of Chronic Granulomatous disease with lung involvement in a 11 years old boy is described.*

*The disease was presented with persistent fever despite antibiotic treatment, and a circumscribed lesion of the upper lobe of the right lung.*

*Histologically there was the picture of a necrotizing granulomatous bronchopneumonia. The diagnosis of Chronic Granulomatous disease was confirmed by a completely negative reduction of NBT dye in patients neutrophils. Western blot analysis showed a clear deficiency of the p47-phox component of the NADPH oxidase enzyme of his neutrophils but a normal expression in the cells from his parents. These results indicate the autosomal recessive form of genetic transmission of the disease.*

**Key words:** *Chronic Granulomatous disease, dysfunction, neutrophils, lung*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Baehner RL: Chronic Granulomatous disease of childhood. Clinical, Pathological, Biochemical, Molecular and Genetic Aspects of the disease. Paediatric Pathology 1990, 10:143-152.
- Baehner RL: Chronic Granulomatous disease; 129: 596-598; in Nelson Text book of Paediatrics, 15th edition, W.B. Saunders Company/Philadelphia 1996.
- Athens JW: Qualitative Disorders of Leucocytes, 1619-1622 in Wintrob's Clinical Hematology; 9th edition, Lea & Febifer, Philadelphia 1993.
- Dale DC: Abnormalities of Leucocytes; 63:304-311 in Harrison's Principles of internal Medicine, 7th edition, Mc Graw-Hill book company, USA 1987.
- Gallin JI: Delineation of the phagocyte NADPH-oxidase through studies of chronic granulomatous disease of childhood: Int - J - Tissue - React 1993, 15:99-103.
- Dees A, Weening RS, de Bore-M, Baggen MG: Unexplained recurrent pneumonia: a post-childhood case of CGD : Neth-h-Med 1995 Apr 46:193-6.
- Pogrebniak HW, Gallin JI, CW: Surgical management of pulmonary infections in CGD of

- childhood. *Ann. Thorac. Surg.* 1993 Apr 55:844-9.
8. Glaser J: Chronic granulomatosis: a rare differential diagnosis in liver granulomas in adulthood: *Dtsch - Med - Wochenschr* 1995 May 5, 120:646-8.
  9. Lacy DE, Spencer DA, Goldstein A: CGD presenting in childhood with *Pseudomonas cepacia* septicaemia; *J Infect* 1993 Nov. 27:301-4.
  10. O'hea P: Chronic Granulomatous disease of childhood, *Perspect Paediat. Pathol* 1982, 7, p. 237.
  11. Abati A, Cajigas A, CW: CGD of childhood: respiratory cytology. *Diagn Cytopathol* 1996 Ang, 15: 98-102.
  12. Curnutte Jr: Conventional versus inteferon-gamma therapy in CGD. *J Infect Dis* 1993 Mar, 167 Supl I:S8-12.
  13. Eckert JW, Abramson SL, CW: The surgical implication of CGD: *Ann J Surg* 1995 Mar, 169: 320-3.
  14. Bartunkova J, Honzova S: New findings in chronic granulomatous disease: *Cesk Pediatrid.* 1993 Jan, 48:1-4.
  15. Grumach AS, Bellinai Dives R, CW: CGD of childhood; Differential diagnosis and prognosis. *Rev Paul Med* 1993 Nov-Dec, III(6): 472-6.