

STREPTOCOCCUS PYOGENES İNFEKSİYONLARI

Nuran SALMAN

Son 15 yılda ciddi invaziv *Streptococcus pyogenes* (Grup A streptokok: GAS) infeksiyonlarında artış literatürde nekrotizan fasiit ve streptokoksik toksik şok sendromunun daha detaylı incelenmesine neden olmuştur.

GAS infeksiyonlarından invaziv streptokok infeksiyonları 1980 sonlarına doğru dikkat çekmeye başlanmıştır. Stevens ve ark. (7)1989 yılında Kayalık Dağlar bölgesinde çok ağır yerel doku yıkımı ve yaşamı tehdit eden ağır sistemik tutulumu olan 20 olguyu tanımlayarak GAS virulansında çarpıcı bir artış olduğunu belirtmişlerdir. Daha sonra 1994 yılında İngiltere’de hastalık kümesi belirlenmiştir. İngiliz magazin basını bu kendine özgü salgını et yiyen bakteri salgını olarak adlandırmışlardır. Bu hastalığın temel özellikleri ne idi?

Daha önceden immünokompetan diye bilinen 20-50 yaş arasında sıklıkla genç erişkinlerde görülüyordu. Bu hastalığın iki ayırt edici özelliği vardı. Deri altı dokularının nekrozu, sıklıkla nekrotizan fasiit ve bunun yanında şok ve multipl organ yetmezliği (solunum karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği) ile seyreden ağır bir sistemik hastalık. Nekrotizan fasiit kas dokusuna ve üstteki deriye yayılmadan, yüzeydeki ve derideki fasya boyunca deri altı dokuları tutan nekrozla seyreden bir infeksiyondur. Altta yatan bir damar hastalığı ya da diabetik yaşlı hastalarda görülmektedir. GAS dışında *S.aureus* ve hatta Gram negatif çomak ya da aneroblar da etken olmaktadır. GAS’a bağlı olan bu olgularda nekrotizan fasiitin ayırdedici özelliği sağlıklı bireylerde ani başlaması ve toksik şok sendromuna benzemesidir (3).

Yapılan çalışmalarda bu infeksiyonları oluşturan GAS’ların genellikle 1, 3, 28 ve 12 M serotipinde olduğu belirlenmiştir. Bu suşlar A, B ve kimi zaman da C tipi pirojenik ekzotoksin üretir. Eskiden kızılın eritrojenik toksinleri olarak bilinen bu ekzotoksinler ateşe, miyokard sıkışmasına yol açar ve tümör nekroz faktörü, interlökin 1 ve interlökin 6 gibi çeşitli sitokinlerin üretimine neden olur. M proteini de patogenezi önemli rol oynar, çünkü streptokokların fagositozunu engeller. İlave olarak hem M proteini, hem de pirojenik ekzotoksinler süperantijen gibi davranabilir. Bu özellikleri ile, klasik antijene gerek kalmadan yardımcı T hücrelerini uyararak yoğun sitokin üretmelerine neden olur. Sitokinler de inflamatuvar kaskadı harekete geçirerek ateşe, toksisiteye ve şoka yol açar (3).

Çocuklarda da GAS’a bağlı yumuşak doku infeksiyonu ile birlikte stafilokoksik toksik şok sendromuna benzer bir toksik şok sendromu tanımlanmıştır. Bu olguların % 40-50’sinde suçlu zemini vardır. Çeşitli bildirilerde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİD) GAS’a bağlı fasiit arasında bir ilişki kurmuştur. NSAİD’lerin granulosit fonksi-

yonlarını bozduğu ve sitokin yapımını arttırdığı gösterilmiştir. Suçlu zemini ile beraber NSAİD kullanımı ile invaziv GAS infeksiyonu ilişkisi tam kurulamamıştır (2).

İnvaziv GAS infeksiyonları tedavisinde penisilin ile, GAS’in penisiline duyarlı olmasına rağmen, iyi bir sonuç alınamamıştır. Klindamisin daha etkili bulunduğundan çoğu merkez klindamisini penisiline ilave olarak kullanmıştır. Birçok çalışmada intravenöz immunglobulin kullanımı da değerlendirilmiştir. Yine son zamanlarda M proteini aşısı üzerinde yoğun çalışmalar yürütülmektedir (2).

PANDAS

(Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections)

Obsessiv-kompulsif hastalık multifaktöryel etyolojisi olan nörobiyolojik bir hastalık olarak nitelendirilir. Son yıllarda çocukluk çağında başlayan obsessiv-kompulsif hastalığın etyolojisinde yeni bir mekanizma önerisi sürülmüştür; poststreptokokkal otoimmunité.

Streptokoka bağlı obsessiv-kompulsif hastalığın patofizyolojisi Sydenham koresine çok benzer. Sydenham koresinde GAS’a bağlı antistreptokokkal antikorlar moleküler benzeme ile duyarlı konağın bazal gangliasındaki epitoplara çapraz reaksiyon vererek bağlanır. Benzer mekanizmasının PANDAS’ta rol oynadığı düşünülmektedir. Swedo ve ark. (8)’nin öne sürdüğü PANDAS kriterleri tablodaki gibi özetlenebilir:

PANDAS’ın bulguları Sydenham koresine benzeyebilir. PANDAS’ta romatizmal ateş bulguları olan kardit, poliartrit ve aşikar kore hiçbir zaman gözlenmez (8).

PANDAS’ın otoimmün bir mekanizma ile oluştuğuna dair oldukça fazla kanıtlar vardır:

Radyolojik kanıt

Gerek postmortem, gerekse pediatrik olgularda bazal gangliyanın tutulduğu ve disfonksiyon geliştiği gözlenmiştir. Akut alevlenmelerde kaudat nukleus volümü artar ki bu da akut inflamasyonu işaret etmektedir (1).

İmmunolojik kanıt

PANDAS’ta obsessiv-kompulsif semptom ve tikler üzerine immunosupresif tedavinin etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Perlmutter ve ark. (5)’in çalışmasında randomize olarak hastalar 3 gruba ayrılmış ve iki gruba IVIG veya plasebo verilmiş ve üçüncü gruba da plazma değişimi (exchange) yapılmıştır. IVIG ve plazma değişimi uygulanan gruplarda obsessiv-kompulsif semptomların anlamlı derecede azaldığı, plazma değişimi yapılanlarda ise tiklerin azaldığı saptanmıştır (5).

Tablo. PANDAS tanı kriterleri.

1. Obsessiv-kompulsif hastalık hastalık (DSM IV kriterleri ile) veya tik hastalığı olması
2. Semptomların 3 yaş ile puberte arasında görülmesi
3. Hastalığın epizodik olması, ani semptom alevlenmesi görülmesi
4. Semptomların başlamasının ve alevlenmesinin GAS infeksiyonu ile ilişkili olması
5. Semptom alevlenmelerinde nörolojik anormalliklerin olması

Serolojik kanıtlar

Birçok çalışmada Sydenham koresinde, obsessiv-kompulsif hastalık ve Tourette sendromunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek antinöronal antikorlar bulunmuştur. Antikor düzeyi ile semptom şiddeti arasında da bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Sydenham koresi ve PANDAS'da sitokin profili benzerdir ve bu sitokin disregulasyonunun her iki hastalıkta da önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (8).

Bu hastalıklarda ortak otoimmün etyolojinin bir kanıtı da D8/17 B lenfosit antijeni olan serolojik markırın bu hastalıklarda artmış oranda bulunmasıdır (1).

GAS ile psoriasis gelişimi ilişkisi

Psoriasis 200 yıldır iyi tanımlanmış ve sıkça görülen bir kronik deri hastalığıdır. Sıklığı % 1-3.5 olup olguların % 35'i 20 yaş altında başlar. Guttat ve plak tipi olmak üzere 2 şekli vardır. Çocuklarda üst solunum yolu infeksiyonu sonrasında guttat şekil oluşur. Bu lezyonlar 1-3 cm büyüklüğünde pembe-kırmızı üzerinde gri veya gümüşü pullanma olan lezyonlardır. Bu lezyonlar yaş ilerledikçe azalır, erişkinlerde nadir gözlenir. Erişkinde ise plak şeklinde psoriasis gözlenir.

HLA1 CW6 antijeni ile ilişkisi olan bu hasta çocukların

% 30-50'sinde pozitif aile hikayesi vardır. Psoriasis alevlenmesi ile streptokokkal farenjit ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Nyfors'un 254 psoriasisli çocuk serisinde 133'ünün başlangıcında tonsillit öyküsü vardır. Bir başka seride 100 pediatrik olgunun % 68'inde GAS kültür veya seroloji yolu ile gösterilmiştir (6).

Duyarlı kişilerde guttat psoriasis oluşması 2 şekildedir. Streptokokkal superantijen duyarlı kişilerde CD4+T hücrelerini aktive eder ve bunların büyük bir çoğunluğu deriyi hedef organ olarak seçer. Dermis ve epidermise yerleşen bu aktive T hücrelerinden IL-2, ILN- γ ve diğer sitokinleri uyararak CD8+ lenfositlerin bu bölgeye gelmesiyle geçici hücre artışına neden olurlar. Bu mitotik hiperproliferatif aktivite guttat lezyonlara yol açar. Bu epidermiste K-14 gibi keratinlerin ekspresyonu artar. Son yıllarda keratin 14 ile GAS M-6 protein arasında benzerlik olduğu ortaya çıkmıştır. Bu T hücrelerinin M6 proteini ile uyarılabilmesini ve bu otoreaktif hücrelerin suprabazal keratinosit popülasyonunu artırarak hiperproliferasyon dışında apoptoza direnç ve keratin oluşmasına neden olur (4).

Yukarıda anlatılan immunolojik model bazı soruların yanıtlarını vermekten uzaktır. Bu konuda daha detaylı incelemelere gerek vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Bottas A, Richter MA: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), *Pediatr Infect Dis J* 21:67 (2002).
- 2- Committee on Infectious Diseases-American Academy of Pediatrics: Severe invasive group A streptococcal infections. A subject review, *Pediatrics* 101:136 (1998).
- 3- Efstratiou A: Group A streptococci in the 1990s, *Antimicrob Chemother* 45:3 (2000).
- 4- Nickoloff B: The immunology of psoriasis, *Arch Dermatol* 135:1104 (1999).
- 5- Perlmutter SJ, Lietmen SF, Gorvey MA: Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood, *Lancet* 354:1153 (1999).
- 6- Rasmussen JE: The relationship between infection with group A beta-hemolytic streptococci and the development of psoriasis, *Pediatr Infect Dis* 19:153 (2000).
- 7- Stevens DL, Tanner MH, Winship J: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shocklike syndrome and scarlet fever toxin A, *N Engl J Med* 321:1 (1989).
- 8- Swedo SE: Sydenham's chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders, *JAMA* 272:1788 (1994).