

DOI: 10.34921/amj.2023.4.024

CANDLE-yə BƏNZƏR SİNDROM: KLİNİK MÜŞAHİDƏ

N.M.Quliyeva

Azərbaycan Tibb Universitetinin Allergologiya və immunologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Xülasə. Məqalədə nadir patologiyalardan biri olan CANDLE sindromuna (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature) görə müalicə almış 1 yaş 5 aylıq xəstə qız haqqında məlumat verilir. Xəstə kompleks klinik, immunoloji laborator, instrumental müayinələrdən keçirilmiş, genetik analiz olaraq PSMB4, PSMB8, PSMB9 və PSMA3 genləri araşdırılsa da, bu genlər aşkar olunmayıb, lakin bütün klinik əlamətlərə və xəstəliyin gedişinə əsasən Candle sindromuna bənzədiyinə görə, xəstəyə CANDLE-yə bənzər sindrom diaqnozu qoyulmuşdur.

Məqalədə qeyri-spesifik immun mexanizm vasitəsilə, bəzi hallarda isə spesifik immun tənzimin pozulması nəticəsində yaranan və autosom-ressessiv yolla ötürülən CANDLE sindromu haqqında qısa məlumatla yanaşı, müəllifin praktikada müşahidə etdiyi klinik nümunənin şərhə verilmişdir. Bu xəstəliyin tədqiqi klinik əlamətlərinin tipik xüsusiyyətlərinə, diaqnostika və müalicəsinin çətinliyinə görə böyük praktik əhəmiyyət kəsb edir.

Açar sözlər: qeyri-spesifik immunitet, CANDLE sindromu, PSMB8 geni

Ключевые слова: неспецифический иммунитет, CANDLE синдром, ген PSMB8

Key words: nonspecific immunity, CANDLE syndrom, PSMB8 gene

CANDLE sindromu (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature) nadir rast gəlinən genetik bir xəstəlik olub, PSMB8 genində baş verən mutasiya hesabına yaranır və autosom-ressessiv yolla ötürülən autoiltihabı interferonopatiya şəklində təzahür edir. Bu mutasiya I tip interferonların (IFN) həddindən artıq sintezinə və iltihaba səbəb olur [1].

Aparılan tədqiqatların nəticələrinə görə bu tip xəstələrdə PSMB8 geninin homoziqot və mürəkkəb heteroziqot mutasiyası aşkarlanmışdır. CANDLE sindromunun klinik fenotiplərində proteasomanın digər subvahidlərini kodlayan 8 gendə daha 4 fərqli mutasiya: proteasoma subvahidi – alfa 3-cü tip (PSMB3); proteasoma subvahidi – beta 4-cü tip (PSMB4); proteasoma subvahidi – beta 9-cü tip (PSMB9) və proteasoma yetişmə zülalı(POMP) aşkar edilmişdir [2]. Müxtəlif proteasoma gen mutasiyası transkripsiya, zülal ekspresiyası, proteasoma yığılması və proteaza aktivliyinə fərqli şəkildə təsir edir. Bu nəticələr CANDLE sindromunun autosom-ressessiv yolla ötürülən formasının əsasını təşkil edən proteasoma sub-

vahidinin və ya autosom-dominant yolla ötürülən formasında 2 müxtəlif proteasoma subvahidinin genetik heterogenliyinin əhəmiyyətini bir daha sübut etmişdir. Autosom-ressessiv yolla ötürülən CANDLE sindromu, PSMB8 və ya PSMB4 genlərinin mutasiyaları və autosom-dominant yolla ötürülən patologiyalar isə POMP geninin mutasiyası hesabına yaranır. PSMB8 genindəki dəyişikliklər protein tullantılarının yığılmasına gətirib çıxarır, bu da hüceyrələrin pozulmasına və iltihabın inkişafına təkan verən bəzi zülalların (interferonların) sintezinin artmasına səbəb olur[3].

Xəstəlik klinik olaraq, doğuşdan sonrakı ilk 2 həftədən 6 aylığa qədər özünü büruzə verir. Uşaqlıq dövründə, təkrarlanan temperatur, purpuraşəkilli eritematoz səpgilər, periferik lipodistrofiya, hepatomegaliya, oynaqların zədələnməsi, artralgiya əlamətləri, əzələ atrofiyası, ağciyər xəstəlikləri, o cümlədən xronik anemiya, konyunktivit, göz qapaqlarının davamlı ödemi, düyünlü episklerit, qulaq və burun xondriti və aseptik meningit həmlələrinin digər əlamətləri müşahidə edilir[4,5,6]. Həm də inkişafın ləngiməsi, bənövşəyi dəri səpgiləri və

xarakterik üz cizgiləri olur. Üzdə görünən xarakterik xüsusiyyətlər: göz qapaqları şişmiş və dodaqları qalınlaşmışdır [7,8]. Aşağıda klinik şəraitdə müşahidə etdiyimiz CANDLE sindromu olan bir xəstənin immun sistemində baş verən dəyişikliklər haqqında oxuculara məlumat veririk.

Klinik müşahidə: Xəstə Ə.M.1 yaş 5 aylığında olan qız uşağı, «CANDLE»yəbənzər sindromun («CANDLE»-like syndrome) klinik əlamətləri ilə xəstəxanaya müraciət etmişdir.

Ailənin 2-ci övladıdır. Birinci uşaq 5 yaşındadır, yaşına uyğun əqli və fiziki inkişafa malikdir. Ananın verdiyi məlumata görə, xəstə uşaq vaxtında Kesar kəsiyi əməliyyatı ilə doğulub və doğum evində müvafiq peyvəndlər edilərək, 4-cü gün evə yazılıb. Həyatının 8-ci günündən başlayaraq, temperaturu aralıq 37,7-37,9°C qədər yüksəlməyə başlamış. Hb-118q/l, eritrosit-4,0x10¹²/l, leykosit-6,0x10⁹/l, trombosit-260,0x10⁹/l olmuşdur. Göstəricilər norma daxilində olduğundan bu vəziyyəti körpənin ətraf mühitə uyğunlaşması kimi qiymətləndirilmişdir. Amma 1,5 aydan sonra vəziyyət getdikcə ağırlaşmağa başlamışdır. Müayinələr zamanı körpədə anemiya, eritropeniya, EÇS-14 mm/saat; sidikdə hər görmə sahəsində leykosit; dəyişilmiş eritrosit, nəcisdə selik, həzm olunmamış və neytral yağ, leykosit, göbək aşkar olunmuşdur. USM müayinəsində sidik kisəsinin genişlənməsi aşkar edilmişdir. Nəcisin kulturasında kandida, qanın kulturasında *staphylococcus epidermis*, sidiyin kulturasında *klebsiella* aşkar edilib. Müalicə almağına baxmayaraq, temperaturu enməmiş, əksinə vəziyyəti daha da pisləşmişdir. K.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna, sonra isə Ə.Qarayev adına 2 №-li xəstəxanaya yerləşdirilib, bətin daxili infeksiya (*HerpesII*, *CMV*), hipoksiya, ensefalopatiya, KRX, kataral otit diaqnozu ilə müalicə almışdır. Müvəqqəti olaraq, bədən temperaturu normaya ensə də, 3-4 gündən sonra yenidən 40°C-yə qalxmışdır [7].

Xəstə müayinə və müalicə üçün İran İslam Respublikasına aparılmış və orada xəstəyə düyünlü eritema diaqnozu qoymaqla, prednizolon təyin edilmişdir. Müalicə fonunda nisbi yaxşılaşma olaraq, Bakıya qayıtmışlar. Bakıda yenidən bədən temperturu 40,3°C-yə qədər yüksəlmiş, düyünlər daha da böyüyərək, açıq bənövşəyi rəngli simmetrik formada əmələ

gəlməyə başlamışdır. Düyünlər irinli hesab etdildiyindən cərraha müraciət ediblər. Cərrah irinin olmadığını qeyd edib. Həmin müddətdən sonra xəstənin bədən temperaturu bir qayda olaraq gündə 4 dəfə 39-40°C-i arasında dəyişmiş. Bu dəfə valideynləri xəstəni Moskva şəhərinə aparıblar və orada xəstəyə yenidəgülmüşlərin toksik eriteması, toksiko-allergik çox formalı ekssudativ eritema diaqnozu qoyulur. Bakıya qayıtdıqdan sonrada müayinələrini davam etdirmişlər və xəstə ATU-nun Tədris Terepevtik klinikasında 3 həftə müalicə alıb. Xəstəyə immunoqlobulinlə müalicə təyin edilib. Lakin bundan sonra da temperaturun 40,3°C-dən yüksəyə qalxması ara verməyib, bədəndə yaranan düyünlər iriləşməyə və açıq bənövşəyi rəngli simmetrik forma almağa başlamışdır.

Bu dəfə valideynləri xəstəni İsrailə müayinəyə aparıblar və orada konsilium təşkil edilib, xəstəyə nadir rast gəlinən CANDLE sindromu diaqnozu qoyulur və Anakinra (Kineret) təyin edirlər. Həmçinin onlara ABŞ-dakı belə xəstələrlə məşğul olan National Institute of Health-ə müraciət etməyi təklif edilir.

Xəstə Bakıya qayıtdıqdan sonra, bizim klinikaya müraciət edib. Daxil olarkən əsas klinik şikayətləri mütəmadi olaraq bədən temperaturunun yüksəlməsi (38-39°C olması), pannikulit, lipodistrofiya, oynaqalarda ağrı olması, dərialtı düyünlərin əmələ gəlməsi olmuşdur. Obyektiv müayinədə: xəstə 1,5 yaşlı qız uşağı boyu – 71 sm, çəkisi 8300 qramdır. Üzün və bədənində dərisində qızartılar, dəri altında iriölçülü, əllənən, ağırlı düyünlər var idi. Əsnək hiperemiyalı, ürəkdə sistolik küy eşidilirdi, qarnı şişkin idi və hepatosplenomeqaliya müşahidə olunurdu. Bədəninin bəzi hissələrində xüsusilə qolunda lipodistrofiya müşahidə olunur. Psixi və fiziki inkişafdan geri qalırdı. Ətrafdakı insanlarla ünsiyyətə girmirdi. Gəzə bilmirdi, kömək vasitəsilə otururdu. Əllərində və ayaqlarında güclü ağrılar var idi.

Laborator müayinələr zamanı qanın, sidiyin və nəcisin ümumi analizi, biokimyəvi analizlər, qanın laxtalanması, bəzi hormonal sınaqlar, geniş immunoloji müayinə, auto və spesifik əks-cisimlərin təyini aparılmışdır. Alınan nəticələrə görə, leykositlərin sayı, EÇS, ALT, AST, QF, QQT, bilirubin və onun fraksiyaları, ümumi zülal, albumin, Na, K, CL, Ca, Mg, P, sidik turşusu, karbamid, şəkər, kreatinkinaza,

ASO, retikulosit sayı, protrombin indeksi və fibrinogen, hormonlardan TSH, T₃ və T₄-ün sərbəst formaları norma daxilində, autoəksisimlərdən ANA, Anti-dsDNA və Anti-ssDNA, spesifik əks-cisimlərdən *EBV IgG* və *IgM* neqativ, əsnəkdən yaxmada *Streptococc A*-neqativ olmuşdur. Eritrosit, trombosit, xolesterin, LDL, triqliserid, transferrin, eritropoetin, CRZ yüksək, Hb, limfositlərin həm nisbi, həm də mütləq sayı, Fe və onun absorbsiyası, ferritin normadan 2,5-3 dəfə, HDL, kreatinin və vitamin D normadan aşağı olmuşdur. Geniş immunooloji müayinə zamanı IgA, IgE, CD3⁺, CD4⁺ və CD19⁺ azalması, IgG, CD8, CD16/CD56 mütləq göstəricisinin, CD4/CD8 nisbətinin və HLA-DR-in yüksəlməsi müəyyən olunmuşdur.

Genetik müayinə və müalicə üçün ABŞ-dakı xəstəxanaya müraciət edilmiş, xəstənin qanının DNT fraksiyasını izolə edilərək, CANDLE sindromunun genini təyin etmək üçün ora göndərilmişdir. Əvvəlcə genetik müayinə zamanı PSMB4, PSMB8, PSMB9 və PSMA3 genləri aşkar olunmadığı üçün CANDLE-sindromu inkar edilmişdir. Lakin klinik olaraq, bütün əlamətlər CANDLE sindromuna oxşadığına görə xəstəyə CANDLE-yə bənzər sindrom diaqnozu qoyulmuş və müalicə üçün ABŞ-a dəvət edilmişdir. ABŞ-da xəstəyə autoiltihabi sindroma uyğun müalicə – immun-supressiv preparat olan Metotreksat təyin edilmişdir.

Sonra ABŞ-da National Institute of Health və National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases xəstəxanasına müraciət edilmiş və xəstəyə uzun müddətli müalicə kursu təyin edilmişdir. Cellcept 145

mq, prednizolon (sxem üzrə), baktrim suspenziya (həftədə 3 dəfə), amlodipin 2,5 mq, ibuprofen 5,5 ml (temperatur olduqda), dəmir preparatı (6 iynə damar daxili).

Müalicədən sonra xəstənin vəziyyəti xeyli yaxşılaşmışdır. Danışır, gəzir, çəkisi artıb, insanlarla ünsiyyət qurur. Dəridəki düyünlər və ləkələr demək olar ki, yoxdur. Xəstəlik Amerikada məlum olan heç bir genetik qrupa aid edilmədiyindən diaqnozu Undifferentiated autoinflammatory syndrome (CANDLE-related disease-Recurrent fevers, panniculitis, arthritis, lipodystrophy, hepatosplenomegaly, lymphadenopathies, transaminitis with elevated alkaline phosphatase and GGT (biopsy consistent with granulomatous hepatitis), dyslipidemia (elevated cholesterol, triglycerides, LDL and low HDL), anemia of chronic disease) olaraq qalır. Analizlərin nəticəsinə əsasən davamlı, güclü anemiyanın mövcudluğu, qanda dəmirin konsentrasiyasının və onun absorbsiyasının, ferritinin aşağı olması səbəbindən Fe preparatı damar daxilinə təyin edilmişdir. Müalicəyə prednizolon və digər dərmanlar da əlavə olunaraq Bakıya qayıtmışdır. Hal-hazırda uşaq aktivdir, nitqi inkişaf edib və özü sərbəst şəkildə gəzir. Üzündə və bədənində dərisində mütəmadi olaraq ləkələr əmələ gəlir və solur (şəkil).

Xəstə daimi olaraq immunoloq, kardioloq, hematoloq, endokrinoloq, otolaringoloq, hepatoloqun nəzarətindədir. Amerika həkimlərinin təyinatına əsasən ayda 1 dəfə və ya 2-həftədən bir müayinələr edilir və nəticələr oradakı həkimlərlə müzakirə olunur.



Şək. “CANDLE”-yə bənzər sindromlu xəstənin şəkli (müalicədən əvvəl və sonra)

Ümumilikdə, AIS qrupuna aid olan xəstələrin müalicə taktikasıdan istifadə edilir. Belə ki, qlükokortikoidlər, iltihab əleyhinə preparatlar və immundepressantlar xəstəliyin ağırlıq dərəcəsinə və yaşa uyğun təyin olunur.

Beləliklə, AIS xəstəliklərinin vaxtında aşkar edilməsi, baş verə biləcək ağırlaşmalarının erkən diaqnostikası, bu tip xəstələrin həyat keyfiyyətlərini yaxşılaşdırılmasına şərait yaradır.

REFERENCES

1. Agarwal AK, Arioglu E, de Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34 // *Nature Genet* 2002;31:21-3.
2. Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a J AM ACAD DERMATOL MARCH 2010 494 Torrelo et al patient with familial partial lipodystrophy // *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:408-11.
3. Kilcline C, Shinkai K, Bree A, Modica R, Von Scheven E, Frieden IJ. Neonatal-onset multisystem inflammatory disorder: the emerging role of pyrin genes in autoinflammatory diseases // *Arch Dermatol* 2005;141:248-53.
4. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies // *N Engl J Med* 2004;350:1220-34.
5. Cao H., Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy // *Hum Mol Genet* 2000;9:109-12.
6. Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy // *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:103-6.
7. “Anadangəlmə immun patologiya” G.M.Nəsrullayevanın redaktəsi ilə. Bakı, 2017; 134-139 [“Anadangalma immun patologiya” G.M.Nəsrullayevanın redaktəsi ilə. 2017;134-139]
8. Makhmudov F.R., Mammadhasanov R.M., Madatli A.N. Skin manifestations in necrobiosis lipodica // *Azerbaijan Medical Journal*, 2023, №1, p. 76-80 <https://doi.org/10.34921/amj.2023.1.012>

CANDLE-ПОДОБНЫЙ СИНДРОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.М.Гулиева

Кафедра Аллергологии и иммунологии Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан

Резюме. В статье представлены сведения о девочке 1 года 5 месяцев с одной из редких патологий – CANDLE-подобным синдромом (хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой). Больному проведено комплексное клинико-иммунологическое лабораторное и инструментальное обследование, в качестве генетического анализа исследованы гены PSMB4, PSMB8, PSMB9 и PSMA3, но эти гены не обнаружены, однако учитывая, что все клинические признаки и течение заболевания сходны CANDLE-синдромом, у больной установлен диагноз CANDLE-подобный синдром.

В статье наряду с краткими сведениями о синдроме CANDLE, который обусловлен неспецифическим иммунным механизмом, а при некоторых случаях как следствие специфического нарушения иммунной регуляции и передается по аутосомно-рецессивному пути, приведен пример, наблюдаемый в практике автора. Изучение этого заболевания имеет большое практическое значение в связи с типичными особенностями его клинической симптоматики, сложностью диагностики и лечения.

CANDLE-LIKE SYNDROME: CLINICAL OBSERVATION

N.M.Guliyeva

Department of Allergology and Immunology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Summary. The article provides information about a 1-year and 5-month-old girl with one of the rare pathologies – CANDLE-like syndrome (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature). The patient underwent a comprehensive clinical-immunological laboratory and instrumental examination. Genetic analysis of the PSMB4, PSMB8, PSMB9, and PSMA3 genes was conducted, but these genes were not detected. However, considering that all clinical signs and the course of

the disease are similar to CANDLE syndrome, the patient was diagnosed with CANDLE-like syndrome. The article briefly outlines information about CANDLE syndrome, which is caused by a non-specific immune mechanism and, in some cases, as a result of a specific immune regulation disorder, transmitted in an autosomal recessive manner. Alongside this, the article presents a case observed in the author's practice. The study of this disease is of great practical importance due to the typical features of its clinical symptoms, the complexity of diagnosis, and treatment.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Quliyeva Nailə Məşdi qızı, Bakı, Allergologiya və immunologiya kafedrası, həkim-Allerqoloq və immunoloq

E-mail: naile.quliyeva.70@mail.ru