

## Siklik Nötropeni

Dr. Münici YAĞCI

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, ANKARA

- ✓ Siklik nötropeni (SN) nadir görülen bir kök hücre hastalığıdır. Az rastlanan bir hastalık olmasına karşın sunduğu ilginç matematiksel ve hayvan modeli nedeniyle oldukça yoğun araştırılmıştır. Çocuklukta başlayan sporadik; ailevi otozomal dominant ve edinsel tipleri tanımlanmıştır. Çocuklukta başlayan SN patogeneğinde G-CSF'e (granulocyte colony-stimulating factor) duyarsızlığın rol oynadığı düşünülmektedir. Erişkin başlangıçlı SN çocuklukta başlayan tipten kanda dolaşan klonal, büyük granüllü lenfositlerin (BGL) sayısının artmasıyla ayırt edilebilir. BGL'ler interlökin-2, interferon gibi sitokinler üretirler, in vitro granülosit, monosit koloni oluşumunu engellerler. Bu özellikleri nedeniyle BGL'lerin erişkin başlangıçlı SN patogeneğinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Otozomal dominant geçişli ailesel SN'de genellikle ilk semptomlar çocukluk çağında başlar. Hastaların yaklaşık %25'ini oluşturan edinsel tipte ilk semptomlar 20 yaşından sonra görülür. Nötropenik dönemlerde ateş, iştahsızlık, kırıklık, ağızda ülserasyon, cilt enfeksiyonu ve servikal lenfadenopati gibi belirtiler görülür. Tipik hastada hemen her siklusta bazı belirtiler olmasına rağmen ciddi enfeksiyonlar genellikle nadir görülür. Semptomların şiddeti derin nötropenik gün sayısı ile ilişkilidir. Klinik tanı için 3 siklus süresince ve her siklusta birbirini takip eden 3-5 gün mutlak nötrofil sayısı 500/µl altında olmalıdır. Genellikle 6-8 hafta, haftada 3 kez kan sayımı yapılması yeterli olur. İnsan SN tedavisinde G-CSF ve GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) etkili bulundu. Bu veriler kusurun hem GM-CSF'e hem de G-CSF'e yanıt veren kök hücrelerde olduğunu düşündürmektedir. Edinsel SN'de gün aşırı oral prednizolon veya siklosporin A etkili olabilir. Etkiden sitokin salımlımının engellenmesi sorumlu tutuluyor.

**Anahtar kelimeler:** Siklik nötropeni, granülosit koloni uyarıcı faktör, granülosit-makrofaq koloni uyarıcı faktör

### ✓ Cyclic Neutropenia

Human cyclic neutropenia (CN) is a rare stem cell disease. Even though it is a rare disease CN is extensively investigated for its interesting animal and mathematical model. Childhood-onset sporadic; familial autosomal dominant and acquired forms have been described. A decrease in responsiveness to granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) has been implicated in the pathogenesis of childhood-onset CN. Acquired form has been distinguished morphologically from childhood-onset form by increased numbers of circulating clonal, large granular lymphocytes (LGL). LGL produce cytokines like interleukin-2 and interferon and inhibit in vitro granulocyte and monocyte colony growth. For this reason LGL have been considered in the pathogenesis of acquired CN. Clinical manifestations commonly began in childhood in familial autosomal dominant form. Almost 25% of CN patients acquire symptoms after 20 years of age. Most patients will have significant symptoms and signs like fever, anorexia, malaise, skin infection, mouth ulcers and cervical lymphadenopathy during their neutropenic periods. Typical patients with CN have some symptoms with almost every cycle but significant infections usually are infrequent. Severity of symptoms are related with the length of deep neutropenic period. The clinical criteria for a diagnosis of CN are an absolute neutrophil count less than 500/µl at least 3 to 5 consecutive days per cycle for each of three regularly spaced cycles. Usually, this requires blood cell counts three times per week for 6 to 8 weeks.

G-CSF and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) have been found effective for treatment of human CN. These data indicate that the defect was in both G-CSF and GM-CSF responding stem cells. In acquired CN alternate day prednisolone or cyclosporin A may be effective by inhibiting cytokine production.

**Key words:** *Cyclic neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

SN nadir görülen bir hematolojik hastalıktır. İlk SN olgusu 1910 yılında Leale tarafından tekrarlayan frönkülozlu bir hastada bildirilmiştir. 1949 yılında Reimann ve deBerardinis bildirilen vakaları inceleyerek SN'nin ayrı bir hastalık olduğunu, sadece daha şiddetli etkilenenlerin teşhis edilebildiğini, özellikle hasta yakınları arasında yapılacak daha detaylı incelemelerin şüphelenilmeyen olguları da ortaya çıkaracağını bildirdiler. Nötrofillerin düzenli olarak 20-21 günlük aralarla düştüğünü, şiddetli nötropenik dönemin 3-6 gün sürdüğünü, aradaki dönemlerde nötrofil sayısının normal veya orta derecede düşük olduğunu gözlemlediler. Kandaki siklik değişiklikler kemik iliğindeki siklik değişiklikleri takip ediyordu<sup>(1)</sup>.

Gri tüylü koli köpeklerinde sık tekrarlayan ateş, kırıklık, ağızda ülserasyon, cilt enfeksiyonu ve lenfadenit görülüyordu. Lund ve arkadaşları gri tüylü kolilerde görülen bu hastalığın otozomal resesif geçiş gösteren SN olduğunu bildirdiler. Köpeklerde siklus uzunluğu 8-13 gün, nötropenik dönem 3-4 gün sürüyordu ve dalgalanma tüm kan hücrelerinde görülüyordu. Diğer hücrelerdeki dalgalanmalarda insanlarda olduğu gibi 180 derece faz farkı vardı. Köpeklerdeki bu hastalık birçok yönden insandaki SN'ye benzemektedir. Farklıklar siklus uzunluğu; nötropenik bölümler arasında nötrofil sayısının köpeklerde normalden yüksek, insanlarda normal veya orta şiddette düşük devam etmesi; gri kolilerde daima tüm kan hücrelerinde dalgalanma olmasıdır<sup>(2,3,4)</sup>. Köpeklerdeki SN insandaki benzerinin patogenezi ve tedavisi için kıymetli bir model oluşturmuştur.

**Patogenezi:** Adamson ve ark. flebotomi ve hipertransfüzyonu nötrofil sikluslarının uzunluğu ve derinliğine etkisiz buldular. Hipertransfüzyon ile retikülosit üretiminin tamamen durmasına karşın nötrofil devirlerinin sürmesi olayın kök hücre için yarışmadan kaynaklanmadığını ve siklik hematopoezin bir parçası olduğunu gösteriyordu<sup>(5)</sup>.

Kan hücrelerinin yaşam sürelerinin normal olması<sup>(6)</sup>, kemik iliğinde değişen eritroid /myeloid oranı, diğer hematopoetik hücrelerde de devirsel dalgalanma görülmesi, kemik iliği nakli ile hastalığın nakli veya iyileşmesi<sup>(7,8)</sup> SN'nin kök hücrelerden birinin hastalığı olduğunu göstermektedir. Siklus sırasında kemik iliğinde yapılan incelemeler CFU-GM (colony forming unit-granulocyte-macrophage) ve CFU-E'den (colony forming unit-erythroid) giderek daha olgun hücrelere yayılan dalgalı bir olgunlaşma olduğunu göstermiştir. Bu gözlem kusurun ana kök hücreden kaynaklandığı izlenimini vermektedir<sup>(9)</sup>.

Hammond ve ark. SN'li hastalardan alınan kemik iliği mononükleer hücrelerinin, koloni büyümesi için normale göre daha yüksek G-CSF yoğunluğu gerektiğini gözlediler. GM-CSF ihtiyacında da artış gözlenirken, IL-3 ihtiyacı değişmedi<sup>(10)</sup>. Avalos ve ark.'nın SN'li köpeklerde yaptığı çalışma kusurun G-CSF sinyal iletim yolunda ve p 80 tirozin fosforilasyonundan daha sonra olduğunu düşündürmektedir<sup>(11)</sup>. Bu gözlemler SN patogeneziinde G-CSF'e duyarsızlığın rolü olabileceği vurgulamaktadır.

Hastaların yaklaşık %25'inde ilk semptom 20 yaşından sonra görülür<sup>(12)</sup>. Farklı başlan-

güç yaşları SN patogenezinde farklı oluşları düşündürmektedir. Erişkin başlangıçlı SN çocuklukta başlayan tipten kanda dolaşan klonal BGL sayısının artmasıyla ayırt edilebilir. BGL'ler interlökin-2, interferon gibi sitokinler üretirler<sup>(13)</sup>, in vitro granülosit, monosit koloni oluşumunu engellerler<sup>(14,15)</sup>. Bu özellikleri nedeniyle BGL'lerin hematopoezin kontrolünde ve SN patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür.

**Serum sitokinleri ve SN:** SN'de G-CSF ve eritropoetin düzeyleri dolaşan nötrofil sayısı ile ters, monosit ve retikülosit sayısı ile aynı fazda sıklık dalgalanmaktadır. IL-6, G-CSF'den önce sıklık dalgalanma gösterir<sup>(16,17)</sup>.

**Klinik:** SN'nin çocuklukta başlayan sporadik; ailevi otozomal dominant ve edinsel tipleri tanımlanmıştır<sup>(1)</sup>. Otozomal dominant geçişli ailesel SN'de genellikle ilk semptomlar çocukluk çağında başlar. Hastaların yaklaşık %25'ini oluşturan edinsel tipte ilk semptomlar 20 yaşından sonra görülür<sup>(12)</sup>. Hastaların çoğunluğunda nötropenik dönemlerde ateş, iştahsızlık, kırıklık, ağızda ülserasyon, cilt enfeksiyonu ve servikal lenfadenit gibi belirtiler görülür. Semptomların şiddeti derin nötropenik gün sayısı ile ilişkilidir. Tipik hastada hemen her siklusta bazı belirtiler olmasına rağmen ciddi enfeksiyonlar genellikle nadir görülür. Bununla birlikte birçok hastada gingivitis, perirektal yangı gibi süregen yangı bölgeleri gelişir<sup>(18)</sup>. Derin nötropeni döneminde şiddetli enfeksiyon gelişmeyenler siklusun kalan kısmında genellikle belirtisizdir.

SN'de klostridyal enfeksiyonlara bağlı nekrotizan enterokolitlere dikkat çekilmiştir. Klostridyal türlerin kolon florasınının çok az bir kısmını oluşturmasına rağmen bu duyarlılık şaşırtıcıdır. SN'de genellikle iyi huylu seyreden diğer enfeksiyonların aksine ölüm oranı yüksektir. Ender görülmesine karşın bu ciddi durum SN'li hasta, ailesi ve dok-

torunun sürekli uyanık olması gereğini göstermektedir. Bu hastalarda karına ait semptomlarda etkili antibiyotiklerin erken kullanılması önerilmektedir. Tanı konulanlarda mutlaka acil cerrahi tedavi uygulanmalıdır<sup>(19)</sup>.

**Tanı:** Klinik tanı için 3 siklus süresince ve her siklusta birbirini takip eden 3-5 gün mutlak nötrofil sayısı 500/µl altında olmalıdır. Genellikle 6-8 hafta, haftada 3 kez kan sayımı yapılması yeterli olur<sup>(9)</sup>. Oluşturulan bu şemalar yararlı olmakla birlikte tanı her zaman kolaylıkla konulamaz. Süreli dalgalanma gösteren bazı hastalarda gerçekte SN yoktur. Konjenital veya idiyopatik nötropenili bazı hastalar belirgin sıklık dalgalanma gösterebilir. SN'li hastalarda uzun süreli olarak yapılan gözlemler hastalığın yaşam boyu aynı kalmadığını göstermektedir. Çocuklukta keskin dalgalanmalar yaşın ilerlemesi ile yerini aşikar dalgalanma göstermeyen süregen nötropeniye bırakmaktadır. Bu tablo ile diğer nötropenilerden ayırt edilmesi güçleşmektedir<sup>(18)</sup>.

SN'li köpeklerden farklı olarak insan SN'de diğer kan hücrelerinde dalgalanma daha az görülmektedir. Trombosit, monosit daha az sıklıkla da retikülosit ve lenfositlerde dalgalanma görülür<sup>(1,18,20)</sup>. Nötrofillerin yarı ömrü en kısa ve devir hızı en yüksek çevre kanı hücresi olması nötrofil dalgalanmasının neden daima tabloya hakim olduğunu açıklar<sup>(9)</sup>. Erişkin başlangıçlı SN çocuklukta başlayan tipten morfolojik olarak kanda dolaşan BGL'lerin sayısının artmasıyla ayırt edilebilir.

Hastaların kemik ilikleri siklus boyunca incelenirse normal görünüm ile nötrofilik seride olgunlaşma duraklaması arasında dalgalandığı görülür.

**Gebelik ve SN:** Gebelikte sıklık nötropenin seyri ile ilgili az sayıda yayın vardır. Gebe SN'li bir hastada nötrofil sayısının arttığı, nötropeniye ait semptomların azaldığı

bildirilmiştir. Fetal G-CSF'in veya annede hormonal değişikliklere bağlı olarak artan G-CSF'in rolü düşünölmüştür. SN'li gebelerde ölü doğum, erken doğum, puerperal endometrit ve epizyotomi enfeksiyonu bildirilmiştir. Gebelikte nötrofil sayısı düşük seyrederse invaziv işlemler sırasında ve doğumda profilaktik antibiyotik kullanılması önerilmektedir. G-CSF de uygun bir tedavi seçeneği olabilir<sup>(21)</sup>.

**Tedavi:** SN'li gri kolil köpeklerinde oral lityum karbonatın nötrofil siklik dalgalanmasını ve nötropeniye düzelttiği göröldü. Çocuklukta ve erişkinde başlayan insan SN'sinde lityum genellikle etkisiz bulundu. Lityumun etki mekanizması bilinmemektedir. Farklı cevapta patogenezdaki bazı farklılıklar veya eritrositlerinde Na-K ATPaz bulunmayan köpeklerde, lityumun daha yüksek hücre içi yoğunluğa ulaşmasının rolü olabilir<sup>(22,23)</sup>. SN'li gri kolil köpeklerinde G-CSF ve GM-CSF nötropeniye düzeltirken, IL-3 etkisiz bulundu. G-CSF hücrelerdeki siklik dalgalanmayı da ortadan kaldırdı<sup>(24,25)</sup>.

Hammond ve ark. insan SN'de de G-CSF tedavisinin etkili olduğunu bildirdiler. Bu tedavi ile siklus uzunluğu 21 günden 14 güne, şiddetli nötropeni süresi 5-6 günden 1 güne iniyordu. Çevre kanı hücrelerinin dip ve tepe değerleri arasındaki dalgalanma genişliği artarak devam etti. Faz ilişkisi değişmedi. Enfeksiyon sıklık ve şiddetinde azalma gözlemlendi. Hastaların iştah ve enerjilerinde artma, okul ve iş performanslarında düzelme gözlemlendi. G-CSF tedavisinin amacı nötrofil sayısını 2000-7500/l arasında tutmak ve en düşük nötrofil değerinin (<200/µl) bir günden fazla olmamasını sağlamaktır. Uygulanan doz 0,6-12 µg/kg/g sc. arasında değişmektedir. Başlangıç dozu olarak 5 µg/kg/g önerilmektedir. Doz bir defa belirlendikten sonra değişiklik gerekmiyor. Haftada 4 günlük tedavi şemasında ortalama nötrofil sayısının hafifçe daha

düşük olmasına rağmen semptomlarda değişme olmadığı gözlemlendi. G-CSF tedavisi sırasında erken dönemde kemik ağrısı, baş ağrısı ve cilt döküntüsü dışında yan etki görülmedi. Dalak büyüklüğü kullanım süresi ile artmasına rağmen hiçbirinde ele gelmiyordu ve semptomatik değildi. Süregen tedavi ile kemik iliğindeki öncü hücrelerde değişme olmadı, tolerans gelişmedi. Kemik iliği hipoplazisi, fibrozisi ve tükenmesi görülmedi<sup>(18,26)</sup>.

Wright ve arkadaşları G-CSF ile GM-CSF'in insan SN'deki etkisini karşılaştırdılar. G-CSF nötrofil sayısını 20 kat artırmasına rağmen GM-CSF 2.1 µg/kg/g dozunda 2-4 kat artırdı. G-CSF ile dalgalanma genişliği artarken GM-CSF ile azaldı veya kayboldu. Bu veriler kusurun hem GM-CSF'e hem de G-CSF'e yanıt veren kök hücrelerde olduğunu düşündürmektedir. Ailesel SN'de GM-CSF ile oluşan eozinofili aynı dozun kullanıldığı MDS, HIV ve kanserli hastalara göre çok daha belirgindir. Hastalığın özelliği nedeniyle oluştuğu düşünülen bu durum uzun GM-CSF tedavisi sırasında hipereozinofilik zararlara yol açabilir. 0.1-0.5 µg/kg/g gibi daha düşük dozlarda nötrofilik etki daha belirgin, eozinofili daha az olabilir. Kombine kullanım hematolojik bozukluğu daha iyi düzeltebilir<sup>(27)</sup>.

Edinsel SN'de nötrofil yaşam süresinin kısalması, NK/T hücre anormallikleri olması otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir. Edinsel SN'de gün aşırı oral 20 mg prednizolon veya siklosporin A 400 mg/g etkili olabilir<sup>(28,29)</sup>. Siklosporin A tedavisiyle çevre kanında BGL artışı sürmesine karşın siklik dalgalanma ve nötropeni düzeltilmektedir. Et-kiden sitokin salınımının engellenmesi sorumlu tutulmaktadır.

Edinsel SN bazı otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. G-CSF daha önceden varolan vaskülit, psöriazis, mezengioproliferatif

glomerülonefrit, ülseratif kolit gibi otoimmün hastalıklarda alevlenmeye yol açabilir. Bu hasta grubunda siklosporin - A uygun bir tedavi seçeneği olabilir, nötropeni ile ilgili belirtileri azaltabilir<sup>(30)</sup>.

SN az rastlanan bir hastalık olmasına karşın sunduğu ilginç matematiksel ve hayvan modeli nedeniyle oldukça yoğun araştırılmıştır. Özellikle G-CSF'in sadece granülopoezde değil, kök hücrelerin siklusa girişini artırarak tüm hematopoezde etkili olduğunu düşündüren in vitro çalışmalar kök hücre dinamikleri ile ilgili değerli bilgiler sağlamıştır.

Geliş tarihi : 01.11.1999

Yayına kabul tarihi : 05.04.2000

Yazışma adresi:

Dr.Münci YAĞCI

Dikmen Cad. 115/88

ANKARA

#### KAYNAKLAR

1. Morley AA, Carew JP, Baillie AG. Familial cyclical neutropenia. *Br. J Haematol* 1967; 13: 719-738.
2. Lund JE, Padgett GA, Ott RL. Cyclic neutropenia in grey collie dogs. *Blood* 1967; 29: 452-461.
3. Dale DC, Alling DW, Wolf SM. Cyclic hematopoiesis: the mechanism of cyclic neutropenia in grey collie dogs. *J Clin Invest* 1972; 51: 2197-2204.
4. Patt HM, Lund JE, Maloney MA. Cyclic hematopoiesis in grey collie dogs: a stem-cell problem. *Blood* 1973; 42: 873-884.
5. Adamson JW, Dale DC, Elin RJ. Hematopoiesis in the grey collie dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 965-973.
6. Dale DC, Ward SB, Kimball HR et al. Studies of neutrophil production and turnover in grey collie dogs with cyclic neutropenia. *J Clin Invest* 1972; 51: 2190-2196.
7. Dale DC, Graw RG. Transplantation of allogeneic bone marrow in canine cyclic neutropenia. *Science* 1973; 183: 83-84.
8. Krance RA, Spruce WE, Forman SJ et al. Human cyclic neutropenia transferred by allogeneic bone marrow grafting. *Blood* 1982; 60: 1263-1266.
9. Haurie C, Dale DC, Mackey MC. Cyclical neutropenia and other periodic hematological disorders: a review of mechanisms and mathematical models. *Blood* 1998; 92: 2629-2640.
10. Hammond WP, Chatta GS, Andrews RG et al. Abnormal responsiveness of granulocyte-committed progenitor cells in cyclic neutropenia. *Blood* 1992; 79: 2536-2539.
11. Avalos BR, Broudy VC, Ceselski SK et al. Abnormal response to G-CSF in canine cyclic hematopoiesis is not caused by altered G-CSF receptor expression. *Blood* 1994; 84: 789-794.
12. Loughran TP, Hammond WP. Adult-onset cyclic neutropenia is a benign neoplasm associated with clonal proliferation of large granular lymphocytes. *J Exp Med* 1986; 164: 2089-2094.
13. Kasahara T, Djeu JY, Dougherty SF et al. Capacity of human large granular lymphocytes to produce multiple lymphokines : interleukin 2, interferon and colony stimulating factor. *J Immunol* 1983; 131: 2379-2385.
14. Hansson M, Beran M, Andersson B et al. Inhibition of in vitro granulopoiesis by autologous allogeneic human NK cells. *J Immunol* 1982; 129: 126-132.
15. Degliantoni G, Perussia B, Mangoni Let al. Inhibition of bone marrow colony formation by human natural killer cells and by natural killer-cell derived colony-inhibiting activity. *J Exp Med* 1985; 161: 1152-68.
16. Guerry D, Adamson DJW, Dale DC et al. Human cyclic neutropenia: urinary colony-stimulating factor and erithropoietin levels. *Blood* 1974; 44: 257.
17. Yujiri T, Shinohara K, Kurimoto F. Fluctuations in serum cytokine levels in the patient with cyclic neutropenia. *Am J Hematol* 1992; 39: 144-145.
18. Dale DC, Bolyard AA, Hammond WP. Cyclic neutropenia: natural history and effects of long-term treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Cancer Invest* 1993; 11: 219-223.

19. Hopkins DG, Kushner JP. Clostridial species in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in patients with neutropenia. *Am J Hematol* 1983; 14: 289-95.
20. Engelhard D, Landreth KS, Kapoor N et al. Cycling of peripheral blood and marrow lymphocytes in cyclic neutropenia. *Proc Natl Acad Sci* 1983; 80: 5734-5738.
21. Polcz TE, Stiller RJ, Whetham JCG. Pregnancy in patients with cyclic neutropenia. *Am J Obst Gynecol* 1993; 169: 393-394.
22. Hammond WP, Berman B, Wright DG et al. Lithium is an ineffective therapy for human cyclic hematopoiesis. *Blood* 1983; 61: 1024-1026.
23. Williams DM, Jones JV. Lithium carbonate treatment in familial cyclic neutropenia. *Am J Clin Pathol.* 1984; 81: 120-122.
24. Lothrop CD, Warren DJ, Souza LM et al. Correction of canine cyclic hematopoiesis with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1988; 72: 1324-1328.
25. Hammond WP, Boone TC, Donahue RE et al. A comparison of treatment of canine cyclic hematopoiesis with recombinant human GM-CSF, G-CSF, IL-3 and canine G-CSF. *Blood* 1990; 76: 523-532.
26. Hammond WP, Price TH, Souza LM et al. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony stimulating factor. *N Engl J Med* 1989; 320: 1306-1311.
27. Wright DG, Kenny RF, Oette DH et al. Contrasting effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte CSF treatment on the cycling of blood elements in childhood-onset cyclic neutropenia. *Blood* 1994; 84: 1257-1267.
28. Wright DG, Fauci AS, Dale DC et al. Correction of human cyclic neutropenia with prednisolone. *N Engl J Med* 1978; 298: 295-300.
29. Selleri C, Catalano L, Alfinito F et al. Cyclosporin A in adult-onset cyclic neutropenia. *Br J Haematol* 1998; 68: 137-138.
30. Storek j, Glaspy JA, Grody WW et al. Adult-onset cyclic neutropenia responsive to cyclosporine therapy in a patient with ankylosing spondilitias. *Am J Hematol* 1993; 43: 139-143.

