

Konuşmacı Metni

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri):28-31

Konjenital nütropeni: İki vaka sunumu Congenital neutropenia: Two case reports

 Banu İnce Durhan¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Giriş

Ağır konjenital nütropeni (AKN) yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkan ve bebeklik döneminden itibaren yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonlar ile karakterize, mutlak nütrofil sayısının(MNS) <500 mm³ olduğu primer immün yetmezlik hastalığıdır. Otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı resesif kalıtım gösterir ancak sporadik mutasyonlar da olabilmektedir. AKN görölme insidansı yaklaşık 1-2/1.000.000'dir. Kemik iliğinde promiyelosit/miyelosit evresinde matürasyonda duraklama tipik bulgudur. Elane, Hax1, WAS, G6PC3, GF11, JAGN1, CSF3R gibi genlerdeki mutasyonlar hastalığa neden olur. AKN'nin prototipi Kostmann Sendromu'dur (AKN tip 3).

Kostmann Sendromunda Promiyelosit/miyelosit evrede miyelopoeziste blok ve olgun nütrofillerin periferik salınımında bozukluk vardır. Otozomal resesif kalıtım gösteren hastalık kız ve erkeklerde eşit oranda görölür. Görölme sıklığı 1-12/1.000.000'dir. Genetikte HAX-1(HS1- ilişkili protein X-1) geninde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyon görölür.

Vaka sunumu 1

Yedi günlük erkek bebek; vücudunda yaygın yaralar çıkması üzerine Ekim 2009'da kliniğimize getirildi. Olgunun özgeçmişinde normal spontan vajinal yol ile 3600 gr olarak, miadında doğduğu öğrenildi. Anne baba

arasında akrabalık vardı (Hala- dayı çocukları). Annenin ölü doğum ve abortus öyküsü yoktu. Biri 8 aylıkken, diğeri 7 günlük iken vücutta sivilcelerin çıkması sonrası ölen iki erkek kardeşi ve sağ-sağlıklı 5 yaşında ablası vardı. Ölen kardeşlerin ölüm nedeni ve hastalıkları bilinmiyordu.

Hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 3800 gr (75-90 p) , boy: 47 cm (10-25p), baş çevresi: 36 cm (75-90p) idi. Ateş: 36,6 °C, nabız:106/dak, solunum sayısı: 43/dak, kan basıncı: 85/40 mmHg idi.

Genel durumu iyi, bilinci açıktı. Ön fontanel normal boyutta ve bombelikte idi. Orofarenks doğaldı. Yüzünde, boynunda ve kollarında 2x1 cm boyutunda yaygın püstüler lezyonları vardı. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Laboratuvar testlerinde; beyaz küre sayısı: 7830/mm³, hemoglobin: 10,1 g/dL, trombosit sayısı: 429.000/mm³, mutlak nütrofil sayısı:0/mikrolitre olarak ölçüldü. Hastanın biyokimyasal değerleri normal idi. Periferik kan yaymasında blastik hücre görölmedi. Lökositlerin %1 kadarı nütrofil idi. Kemik iliği değerlendirmesinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklama olduğu, olgun nütrofil olmadığı görüldü. Genetik tetkikte HAX1, c.130_131insA homozigot mutasyon saptandı. Anne ve babadan yapılan genetik tetkikte aynı gen için heterozigot pozitiflik saptandı.

Yazının geliş tarihi: 25.03.2022

Yazının kabul tarihi: 25.03.2022

Sorumlu Yazar: Banu İnce Durhan, Öğretim Grevlisi Doktor, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Mersin Tel: 0324 2410000, E-posta: bnuince_@hotmail.com

Süpüratif cilt enfeksiyonu olan, kardeş ölüm öyküleri olan hastaya laboratuvar, kemik iliği ve genetik inceleme sonucunda Kostmann Sendromu tanısı kondu ve 10 mikrogram/kg/gün dozunda granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) başlandı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verildi. Tedavi takibinde hastanın mutlak nötrofil sayıları yükseldi ve cilt lezyonlarında düzelme oldu. Vakamız halen hastanemiz Çocuk Hematoloji kliniğinde takiptedir. Bu zamana dek 5 kez üst solunum yolu enfeksiyonu, üç kez idrar yolu enfeksiyonu, 12 kez pnömoni, 8 kez oral aft, 7 kez gastroenterit olmak üzere toplam 35 kez çeşitli enfeksiyonlar geçirmiş ve yatarak tedavi edilmiştir. Enfeksiyon dönemlerinde ANS>1000/mikrolitre olana dek GCSF 10 mcg/kg/gün ve geniş spektrumlu antibiyotik verilmiştir. Hastamız enfeksiyon dönemleri dışında GCSF profilaksisi almamıştır.

Vaka sunumu 2

Kırk günlük erkek bebek; Ocak 2018'de herhangi bir şikayeti olmamasına rağmen abisine (Vaka 1) Kostmann sendromu tanısı konması nedeniyle tetkik edilmek amacı ile kliniğimize getirildi. Olgunun özgeçmişinde normal spontan vajinal yol ile 2800 gr olarak, miadında doğduğu öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık vardı (Hala-dayı çocukları). Annenin ölü doğum ve abortus öyküsü yoktu. Biri 8 aylıkken, diğeri 7 günlük iken vücutta sivilcelerin çıkması sonrası ölen iki erkek kardeşi, sağ-sağlıklı 13 yaşında ablası ve 9 yaşında Kostmann Sendromu tanısı olan abisi vardı.

Hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 3200gr (25-50p) , boy:48 cm (3-10p), baş çevresi: 36 cm (50-75p) idi. Ateş:36.4°C, nabız:110/dk. solunum sayısı:32/dk, kan basıncı:90/45 mmHg idi.

Genel durumu iyi, bilinci açıktı. Ön fontanel normal boyutta ve bombelikte idi. Orofarenks doğaldı. Sistem muayenelerinde patolojik bulguya rastlanmadı.

Laboratuvar testlerinde; beyaz küre sayısı: 8410/mm³, hemoglobin: 11,3 g/dL, trombosit sayısı: 325.000/mm³, mutlak nötrofil sayısı: 84/mikrolitre olarak ölçüldü. Hastanın biyokimyasal değerleri normal idi.

Periferik yaymasında blastik hücre görülmedi. Lökositlerin %3 kadarı nötrofil idi. Kemik iliği değerlendirmesinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklama olduğu, olgun nötrofil olmadığı görüldü. Genetik tetkikte HAX1, c.130_131insA ve KATNIP c.4120C>T(p.Gln1374Ter) geninde homozigot mutasyon saptandı. Anne ve babada abinin tanı aldığı dönemden itibaren bilinen aynı gen için heterozigot pozitifliği mevcut idi.

Abisinde Kostmann Sendromu tanısı olan, kardeş ölüm öyküleri olan hastaya laboratuvar, kemik iliği ve genetik inceleme sonucunda Kostmann Sendromu tanısı kondu, sadece enfeksiyon dönemlerinde ANS>1000/mikrolitre olana dek GCSF 10 mcg/kg/gün ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verildi. Bu dönemlerin dışında hastamız GCSF profilaksisi almadı. Takibinde nöromotor gelişme geriliği fark edildi, hasta çocuk nörolojinin de takibine alındı. İkinci vakamız da abisi gibi halen hastanemiz Çocuk Hematoloji kliniğinde takiptedir. Bu zamana dek 5 kez üst solunum yolu enfeksiyonu, iki kez idrar yolu enfeksiyonu, 9 kez pnömoni, iki kez oral aft, bir kez anal abse, 8 kez gastroenterit olmak üzere toplam 27 kez çeşitli enfeksiyonlar geçirmiş ve yatarak tedavi edilmiştir.

Tartışma

İlk kez 1956 yılında Kostmann tarafından tanımlanan Kostmann Sendromunda hastalar ilk aylarından itibaren yaşamı tehdit eden ağır sistemik enfeksiyonlar ile kliniklere başvururlar. Persistan omfalit, tekrarlayan oral aftlar, gingivit, peridontit, mukozit, tonsillofaranjit, deri apseleri, iç organ apseleri, mastoidit, otitis media, pnömoni, perineal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, sepsis görülen enfeksiyonlardır. Orta Doğu (Türkiye, İran), Avrupa (İsveç, İngiltere, İtalya) ve Japonya'da görüldüğü rapor edilmiştir. Mikrobiyal etkenler genellikle *stafilokoklar*, *streptokok*, *psödomonas* ve *mantarlar*dır. MNS genellikle 200/mm³'ün altındadır.

Periferik yaymada nütropenin yanı sıra monosit ve eozinofil sayısında artış vardır. Hemoglobin normal veya kronik

enfeksiyon anemisine bağlı olarak azalmıştır, trombosit sayısı ise normal veya artmıştır. Tekrarlayan enfeksiyon atakları nedeniyle serum immunoglobulin düzeylerinde yükseklik vardır. Kemik iliği incelemesinde, myeloid farklılaşmanın sıklıkla promyelosit/myelosit evresinde duraksadığı, immatür myeloid prekürsör hücrelerinde ise hiperplazi olduğu görülür. Ayrıca kemik iliğinde dikkat çeken bir oranda eozinofili gözlenir. Tanısı; öykü, laboratuvar bulguları ve kemik iliği incelemesi ile birlikte moleküler genetik analiz ile konur.

Kostmann Sendromunda üçte bir vakada konvülsiyon, öğrenme güçlükleri veya gelişimsel gecikme gibi nörolojik bulgular vardır. Bizim ikinci vakamızda da takipte öğrenme güçlüğü ve gelişimsel gecikme saptanmış ve çocuk nörolojinin de takibine alınmıştır.

Hastalık ilerledikçe olguların yaklaşık %12'sinde G-CSF reseptör mutasyonları ve %50'sinde monozomi 7 biçiminde sitogenetik değişiklikler gelişebilir. Bu sitogenetik anomali, hastalarda malign transformasyon [miyelodisplastik sendrom(MDS), akut miyeloblastik lösemi] gelişmesine neden olur. Bu riskten dolayı biz kliniğimizde hastalarımıza rutin GCSF profilaksisi vermemekte, yalnızca enfeksiyon dönemlerinde GCSF uygulamaktayız.

Başlıca tedavi: Konjenital nötropenili olgularda, enfeksiyon atakları esnasında geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ve granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF) uygulanmasıdır. G-CSF 5-10 mcg/kg/gün dozuyla başlanır ve MNS 1000-1500/mm³ arasında tutacak G-CSF dozu hedeflenir. G-CSF tedavisinin kullanıma girmesiyle enfeksiyon sıklığında belirgin azalma ve yaşam süresinde belirgin artış olmuştur.

Miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloblastik lösemi gelişme riskinden dolayı biz kliniğimizde hastalarımıza rutin GCSF profilaksisi vermemekte, yalnızca enfeksiyon dönemlerinde GCSF uygulamaktayız.

G-CSF kullanan hastalarda myelodisplazi ve akut miyelositik lösemi riski %7-13'dür. G-CSF tedavisi başlanmadan önce ve sonrasında düzenli olarak G-CSF tedavisi alan hastalara yılda bir kez kemik iliği aspirasyonu ve sitogenetik değerlendirme yapılmalıdır.

Bazı merkezler MDS/lösemi riskinden dolayı uygun donörü olan her AKN vakasına kemik iliği nakli önerir. Bazı merkezler ise yüksek doz (>8 mcg/kg) G-CSF gereksinimi olanlar, G-CSF tedavisine direnç geliştirenler veya G-CSF'ye yanıtız olan vakalara kemik iliği nakli, diğer vakalara konservatif yaklaşım önerir. Vakalarımız G-CSF tedavisine yanıt verdiği için kemik iliği nakli şu an için düşünülmedi.

Sonuç olarak yaşamın ilk aylarında sık tekrarlayan ciddi enfeksiyonu olan çocuklarda ayırıcı tanıda Kostmann Sendromunun düşünülmesi gerektiği, tam kan sayımında ve periferik yaymada mutlak nötrofil sayısının değerlendirilmesi ve bu hastaların bir kısmında gelişimsel gelişme geriliği gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Yazar Katkısı: Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: BİD

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

Kaynaklar

1. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: Diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.
2. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 596-606.
3. Özbek N. Konjenital nötropenilere genetik bakış. *TJH* 2009; 26: 1-8.

4. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2009;144:459-67.
5. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1956; 45:1-78.
6. Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, Abdollahpour H, Yetgin S, Rezaei N, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotypephenotype associations. *Blood* 2008; 111:4954-7.
7. Karaca NE, Aksu G, Gülez N, Azarsız E, Kavaklı K, Klein C, et al. Clinical, Laboratory and Molecular Approach to Ten Children with Congenital Neutropenia. *J Pediat Res* 2016;3:7-12.
8. Carlsson G, van't Hooft I, Melin M, Entesarian M, Laurencikas E, Nennesmo I, et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: Neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J Intern Med* 2008; 264:388-400.
9. Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG, Pracht G, Bonilla MA, Boxer L, et al. The severe chronic neutropenia international registry: 10- year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006;3:220-31.
10. Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, Kinsey SE. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony stimulating factor. *Semin Hematol* 2002; 39:134-40.
11. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al. Stable long term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol* 2010; 150: 196-9.
12. James A Connelly¹, Sung W Choi, John E Levine. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2012 Jan;19(1):44-51.