

Kostmann Sendromu ve Ağız İçi Bulguları

Kostmann Syndrome and Intraoral Findings

Canan Özdemir, Seçil Çalışkan

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Bu derlemede Kostmann Sendromu tanısı konulurken diş hekimlerinin öneminin sunulması amaçlandı. Nötrofiller akut enflamatuvar yanıtta ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasında kritik bir rol oynayan ve fagositoz yapan hücrelerdir. Nötropeni mutlak nötrofil sayısının $1.500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi durumunda kullanılan terimdir. Mutlak nötrofil sayısı $<200/\text{mm}^3$ olduğunda Kostmann sendromu olarak tanımlanır. Periferik yaymada monositoz ve eozinofili gözlenir. Kemik iliği incelemesinde promyelosit veya myelosit aşamasında 'maturasyon arresti' tanı koydurucudur. Prevalansı 12/1.000.000, kadın/erkek görülme oranı eşittir. Genellikle otozomal resesif geçiş göstermekle birlikte otozomal dominant geçiş veya spontan mutasyonların bir sonucu olarak da kalıtılabilir. Sitogenetik değişikliklerin varlığında ise bu hastalarda myelodisplastik sendrom (MDS) ve akut myeloid lösemi (AML) görülme riski vardır. Ciddi konjenital nötropeni periodontal hastalıklar için risk faktörüdür, hastalığın şiddeti arttıkça periodonsiyumdaki yıkımın şiddeti de artar. Kostmann sendromunda her iki dentisyonda görülen şiddetli ve yaygın diş eti iltihabı, diş eti çekilmesi, apikal abse, dişlerde mobilite, alveoler kemik kaybı ve erken diş kaybı gibi oral belirtilerle sık karşılaşılır. Enflamasyon belirtisi olmadan beyaz ya da grimsi yüzeyle, tekrarlayan, ağrılı oral ülserasyonlar yaygın olarak gözlenebilmekte hatta hastalığın tek major belirtisi olabilmektedir. Ayrıca bu hastalarda geçirilen ciddi enfeksiyonların sebep olduğu generalize mine hipoplazisi de görülebilir. Ağız-diş ve çevre dokularında görülen ve nedeni açıklanamayan patolojik durumlar, ciddi konjenital nötropeni olan hastalarda sıklıkla gözlenir hatta ortaya çıkan ilk belirtiler olabilir bu yüzden dikkat gösterilmelidir. Nötrofil ile ilişkili hastalıkların tanısında diş hekimlerinin önemli bir rolü olduğu açıktır.

Anahtar Kelimeler: Diş hekimi; Kostmann sendromu; nötropeni; periodontal hastalık

Abstract: In this review, it was aimed to present the importance of dentists in the diagnosis of Kostmann Syndrome. Neutrophils are cells that play a critical role in the acute inflammatory response and host defense against bacterial infections and cause phagocytosis. Neutropenia is the term used when the absolute neutrophil count falls below $1.500/\text{mm}^3$. It is defined as Kostmann's syndrome when the absolute neutrophil count is $<200/\text{mm}^3$. In peripheral smear, monocytosis and eosinophilia are observed. In bone marrow aspiration, 'maturation arrest' is diagnostic at promyelocyte or myelocyte stage. The prevalence is 12/1.000.000 and the female/male incidence is equal. Although it generally shows autosomal recessive heredity, it can also be heredity autosomal dominant or as a result of spontaneous mutations. In the presence of cytogenetic changes, there is a risk of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in these patients. Serious congenital neutropenia is a risk factor for periodontal diseases, as the severity of the disease increases, the severity of destruction in the periodontium increases. In Kostmann syndrome, oral symptoms such as severe and widespread gingivitis, gingival recession, apical abscess, dental mobility, alveolar bone loss and early tooth loss are common in both dentitions. Recurrent, painful oral ulcerations with a white or grayish surface can be observed without any signs of inflammation, and may even be the only major symptom of the disease. In addition, generalized enamel hypoplasia caused by serious infections in these patients can be seen. Pathological conditions in the mouth-teeth and surrounding tissues that the cause of which cannot be explained may be frequently observed in patients with severe congenital neutropenia, and may be the first symptoms that occur, so much care should be taken. It is clear that dentists have an important role in the diagnosis of neutrophil related diseases.

Keywords: Dentist; Kostmann syndrome; neutropenia; periodontal disease

Received 19.07.2020

Accepted 20.08.2020

Online published 24.09.2020

ORCID ID of the authors: C.Ö 0000-0002-6776-5812, S.Ç 0000-0002-8099-584X

Correspondence: Canan ÖZDEMİR- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail: cananbitirgen@gmail.com

Cite this article as:

Özdemir C, Çalışkan S, Kostmann Syndrome and Intraoral Findings, Ağız Kanserleri Özel Sayısı, Eylül 2020;260-264
Doi: 10.20515/otd.771622

1.Giriş

Nötrofiller akut enflamatuvar yanıtta ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasında kritik bir rol oynayan ve fagositoz yapan hücrelerdir (1, 2). Nötrofiller, kemik iliğinde granülopoez adı verilen evreleri geçerek gelişmektedir. Granülopoezde, ilk hücreler olan miyeloblastlar mitoz bölünme geçirerek daha büyük hücreler olan promiyelositlere, promiyelositler mitoz yeteneğini kaybeden miyelositlere, miyelositler metamyelositlere, metamyelositler bant şeklinde çekirdeği olan bant hücrelerine ve bantlarda parçalı çekirdek yapısı olan nötrofillere dönüşür. İnsan vücudunda her gün $1-1,5 \times 10^9$ /kg nötrofil yapılır (2, 3).

Nötrofillerin fonksiyonlarını tam olarak yapabilmesi için kemik iliğinde yeterli sayıda üretilmesi, periferik dolaşıma yeterli sayıda geçmesi, enfeksiyon bölgesine hızla göç etmesi, nötrofil içine mikroorganizmaların alınması ve öldürülmesi gereklidir (2).

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS) $1.500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi (2-12 ay arasındaki çocuklarda $1.000/\mu\text{L}$) durumunda kullanılan terimdir. En az 3 ay süre ile sürekli ya da periyodik olarak dolaşımdaki mutlak nötrofil sayısı $1-5 \times 10^9/\text{l}$ 'den az olduğunda nötropeni tanısı konmaktadır. Nötrofil sayısı $1.500/\text{mm}^3$ 'ün altında ise hafif, $500-1.000/\text{mm}^3$ arasında ise orta, $500/\text{mm}^3$ 'ün altında ise ağır nötropeni olarak sınıflandırılır (2, 3).

Rolf Kostmann, 1956 ve 1975 yıllarında 'İnfanıl Genetik Agranülositoz' adını verdiği ve bugün Kostmann sendromu veya ciddi konjenital nötropeni olarak adlandırılan bir sendrom tanımlamıştır (4). Kostmann sendromu, kemik iliğinde promyelosit veya myelosit aşamasında myelopoezde duraksama ve periferik dolaşımda mutlak nötrofil sayısının $200/\text{mm}^3$ 'ten düşük olması ile karakterizedir (5, 6). Tanı için $0-0,2 \times 10^9/\text{l}$ aralığında kalıcı mutlak nötrofil sayısını gösteren tekrarlanan diferansiyel kan sayımı gereklidir. Kan sayımı sıklıkla hafif anemi ve trombositozu da gösterir. Kan monositlerinde ve eozinofillerde de artışlar olabilir. IgG için

immünoglobulin seviyeleri, enfeksiyöz durumlarından bağımsız olarak hastaların çoğunda yükselir (4, 6).

Kostmann sendromlu çocukların çoğu erken bebeklik döneminden itibaren omfalit, orta kulak iltihabı, pnömoni, abseler ve tipik stafilokok, streptokok, psödomonas ve mantar üremeleri gibi şiddetli enfeksiyonlar geçirirler. Tedavi edilmeyen septisemi ve bağırsak enfeksiyonları gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonların bir sonucu olarak hastalık genellikle ölümcüldür. Hastalığın bulguları %50 olguda ilk bir ayda, %100'ünde ise ilk altı ayda görülür (2, 7).

Bu sendromun tahmini sıklığı eşit cinsiyet dağılımı ile 1-12/1.000.000'dur (2, 8).

Kostmann sendromu başlangıçta İsveçli ailelerde görülen otozomal resesif bir bozukluk olarak tanımlansa da, ciddi konjenital nötropeni daha yaygın olarak sporadik ve otozomal dominant bir bozukluk ya da diğer birçok kalıtsal bozukluğun bir özelliği olarak ortaya çıkabilir. Günümüzde Kostmann sendromu veya ilişkili sekellerinin etiolojisine katkıda bulunan bir takım genler tanımlanmıştır. Otozomal dominant ve sporadik formları olan hastalarda ELA2'de 50'den fazla mutasyon bulunmuştur. CSF3R geninde edinilmiş mutasyonlar, ciddi konjenital nötropenisi olan hastalarının yaklaşık %20 ila 30'unda tanımlanmıştır. Otozomal resesif vakalarda HAX1 mutasyonları bildirilmiştir. Wiskott-Aldrich sendromu proteinindeki (WASp) aktivasyon mutasyonları ve düzensiz aktin polimerizasyonları, X'e bağlı geçiş gösteren hastalarda bildirilmiştir. Az sayıda hastada ise GFI1 proteininde inaktive edici mutasyonlar bildirilmiştir (9).

Kostmann sendromlu hastalar, nötrofil rezervuarlarını kemik iliğinden serbest bırakan ve nötrofil üretimini 10-12 kat arttıran anti-apoptotik bir faktör olan günlük rekombinant insan granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) enjeksiyonları ile tedavi edilmektedir (10). G-CSF insan vücudunda normal olarak üretilen bir sitokindir, tedavi amaçlı verilen G-CSF insandan elde edilmez,

bu nedenle viral enfeksiyon bulaş riski taşımamaktadır (11). G-CSF olgun nötrofillerin üretimini sağlamanın yanında; granülositlerin olgunlaşması, bölünmesi ya da fonksiyonlarını arttırmasını da sağlamaktadır (11). Nötrofil sayısını 1.000/ μ l ($1 \times 10^9/l$) seviyesine yükseltip, bu seviyeyi korumak için gerekli G-CSF dozu hastanın doktoru tarafından belirlenmekte ve mutlak nötrofil sayıları monitörize edilerek doz ayarlaması yapılmaktadır (11). Hastaların büyük çoğunluğuna 5-20 μ g/kg/gün olacak şekilde haftada 5-7 gün cilt altı enjeksiyon yeterli olmaktadır (11, 12). G-CSF ağır kronik nötropeni tedavisinde en etkin tedavidir ve uygulandıktan sonra kandaki nötrofil seviyesi önemli derecede artmaktadır (11). Konjenital nötropenili hastalarda çoğunlukla 7-10 gün içerisinde G-CSF tedavisine cevap alınmaktadır (13). G-CSF reseptör mutasyonlarının düzenli olarak izlenemediği durumlarda, doku tipi tam uyumlu kardeş donör varlığında ise kök hücre nakli ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmelidir. >100 μ g/kg/gün G-CSF gereksinimi, G-CSF tedavisine yanıtızsızlık, G-CSF reseptör mutasyonunun saptanması ve MDS/AML gelişimi riskinin mevcut olduğu durumlarda tam uyumlu akraba donörü bulunmasa bile hastalar için kök hücre nakli endikasyonu bulunmaktadır (12).

Sitogenetik değişikliklerin varlığında, tüm ciddi konjenital nötropeni hastalarının yaklaşık %10'unda meydana gelen önemli komplikasyonlar olarak miyelodisplastik sendrom (MDS) ve lösemi gelişmektedir (2, 14, 15). Ciddi konjenital nötropeni de görülen en yaygın lösemi akut miyeloid lösemidir (AML); ancak akut lenfoblastik lösemi (ALL), juvenil miyelomonositik lösemi (JMML), kronik miyelomonositik lösemi (CMML) ve bi-fenotipik lösemi de görülmektedir (11, 14).

Bu derlemenin amacı çocuklarda nadir olarak görülen Kostmann Sendromu ile ilgili literatürü gözden geçirmek, ilişkili hastalığı olan çocukların oral bulguları ve diş tedavisi ile ilgili en son araştırmaları incelemek, bu hastalara çözüm önerileri sunmak ve diş hekimleri ve çocuk hekimlerinin bu konu hakkındaki farkındalıklarını arttırmaktır.

2.Oral Bulgular

Nötrofil eksikliği nedeniyle konakçıya verilecek cevabın eksikliği, konakçı ve mikrobik flora arasındaki etkileşimi engelleyerek hastanın her türlü enfeksiyona, hatta periodontitise karşı duyarlılığını arttırmaktadır (5). Kostmann sendromunda her iki dentisyonda görülen şiddetli ve yaygın diş eti iltihabı, dişeti çekilmesi, apikal abse, dişlerde mobilite, alveoler kemik kaybı ve erken diş kaybı gibi oral belirtilerle sık karşılaşmaktadır (8, 16, 17). Bildirilen vakaların çoğunda; yapışık, papiller ve marjinal dişeti genişlemiş, ödemli ve eritematöz olup, sondalamada kanama görülmüştür (16). Enflamasyon belirtisi olmadan beyaz ya da grimsi yüzeyle, tekrarlayan, ağrılı oral ülserasyonlar yaygın olarak gözlenebilmekte hatta hastalığın tek major belirtisi olabilmektedir (8). Ülserler, dil ve damak da dâhil olmak üzere oral mukozanın herhangi bir bölümünü etkileyen, major aftöz ülserlere benzeyen ve yaklaşık 14 gün içinde yara izi ile iyileşen lezyonlar olarak görülebilmektedir (16). Ayrıca bu hastalarda geçirilen ciddi enfeksiyonların sebep olduğu generalize mine hipoplazisi de görülebilmektedir (8).

3.Dental Yaklaşım

Oral sağlığı sağlamanın en temel yolu, ağız hijyeni için hasta motivasyonunun sürekli olması, etkili bir ağız hijyeni programı, periyodik değerlendirmeler ve düzenli profesyonel hijyen önlemleridir (16). Cerrahi tedavi ihtiyacını en aza indirmek için koruyucu önlemler ve ağız içi enfeksiyöz sürecin kontrolü bu hastaların diş tedavilerinin sabit bir parçası olmalıdır. Topikal florid kullanımı, fissür örtücü uygulaması, beslenme önerileri ve ağız sağlığının teşvik edilmesi gibi geleneksel koruyucu tedbirler özellikle önemli hale gelmektedir (18). Bu hastaları tedavi ederken, oral ülserasyonun en muhtemel olduğu ve savunmanın maksimum düzeyde bastırıldığı nötropenik ataklarda, nötrofil sayısı düzeleneye kadar, invaziv dental işlemlerden kaçınılmalıdır (16, 17). Kapsamlı diş tedavisine rağmen, konjenital nötropenisi olan çocuklar yaşamın başlarında ciddi periodontal

hastalık geliştirme eğilimindedir (18). Bağışıklık sistemi zayıf olan bu hastaların tedavisi için hastanın doktoruna danışılmalı, kullanımını desteklemek için yeterli veri olmamasına rağmen, immunsuprese olan bu hastalar profilaksi düşünülmesi gereken yüksek risk grubundadır (19). Dental plak birikimini ve diş çürüğünü azaltmak için, günde iki kez %0.2'lik klorheksidin diğlkonat ile çalkalama tavsiye edilebilir (16). Ağız ülserleri ve gingivitis varlığında %3'lük hidrojen peroksit ile ağız çalkaması yaptırmak faydalı olacaktır (2). Bu hastalarda periodontal hastalığın tedavisi, enfeksiyon ve bakteri plağının kontrolüne dayanmaktadır. Bu, antiseptik ve antibiyotik kullanımı gibi kimyasal metotlarla; diş taşı temizliği ve etkilenmiş dişlerin kök yüzey düzleştirilmesi gibi mekanik metotlarla yapılmaktadır. Bazen belirli bölgelerin temizliğinin iyileştirilmesi için periodontal cerrahi ve en ciddi şekilde etkilenen dişlerin çekimi önerilmektedir (20). Oral cerrahi prosedürler planladığında, etkili hemostazı sağlamak ve postoperatif bakteriyel enfeksiyon riskini azaltmak için trombosit sayısı ≥ 50.000 hücre/ μL , mutlak nötrofil sayısı ≥ 500 hücre/ μL ve hemoglobin

konsantrasyonu 7 g/dL olarak önerilmektedir (18). Plak ve diş taşının periyodik (aylık) olarak temizlenmesinin yanı sıra, antiseptiklerin kullanımının ve ileri periodontal tedavinin Kostmann sendromu olan hastalarda periodontal sağlığın korunmasına yardımcı olduğu kanıtlanmıştır (21). G-CSF ile tedavi, diş eti iltihabı ve peridontitis dahil olmak üzere bakteriyel enfeksiyonların kontrolünü geliştirmiş olsa da, birçok hasta normal nötrofil sayısına rağmen hala periodontal hastalık yaşamaktadır (18).

4.Sonuç

Diş hekimleri veya pedodontistlere Kostmann sendromunun hem tanısında hem de tedavisinde önemli görev düşmektedir. Ağız, diş ve çevre dokularında görülen ve nedeni açıklanamayan patolojik durumlar, sistemik hastalıkların oral bulguları olabilmektedir. Kostmann sendromunda aftöz ülserler, alveoler kemik kaybı, erken diş kaybı ve dişlerde mobilite gibi oral bulgular sıklıkla gözlenir ve hatta ortaya çıkan ilk belirtiler olabilir bu yüzden diş hekimleri bu konuda bilgili ve donanımlı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol.* 2002;39(2):75-81
2. Celkan T, Koç BŞ. Çocukluk çağında nötropenik hastaya yaklaşım. *Türk Pediatri Arş.* 2015;50:136-44.
3. Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, et al. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury. *J PPat.* 2015;11:1-23.
4. Zeidler C, Boxer L, Dale D, et al. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol.* 2000;109:490-5.
5. Defraia E, Marinelli A. Oral manifestations of congenital neutropenia or Kostmann syndrome. *J Clin Pediatr Dent.* 2001;26(1):99-102.
6. Devocioğlu Ö, Gümüş S. Çocukluk çağında nötropeniye yaklaşım. *Çocuk Derg.* 2012;12:53-9.
7. Carlsson G, Wahlin YB, Johansson A, et al. Periodontal disease in patients from the original Kostmann family with severe congenital neutropenia. *J Periodontol.* 2006;77:744-51.
8. Zorlu S. Ağır konjenital nötropenili çocuk hastalara dental yaklaşım. *Aydın Dent J.* 2018;4:35-44.
9. Ward AC, Dale DC. Genetic and molecular diagnosis of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2009;16:9-13.
10. Gonzalez S, Frydman A. The non-surgical management of a patient with Kostmann syndrome-associated periodontitis: A case report. *J Oral Sci.* 2014;56:315-8.
11. Zeidler C. (2017) *Understanding severe chronic neutropenia: A handbook for patients and their families.* Severe Chronic Neutropenia International Registry Hannover Medical School Carl-Neuberg-Straße 1D-30623 Hannover, Germany.
12. Derneği, T. H. (2011). *Çocuklarda kemik iliği yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzu.* Ulusal Tedavi Kılavuzu, IV Bölüm. İlkbahar Mah. Turan Güneş Bulvarı 613. Sokak No: 806550 Çankaya-Ankara
13. Kılıçbay F, Kılıç SŞ. Siklik nötropeni ve konjenital nötropeni (Kostmann hastalığı). *Güncel Pediatr.* 2004;2:64-8.
14. Connelly JA, Choi SW, Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2012;19:44.
15. Berliner N, Horwitz M, Loughran Jr TP. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 2004:63-79.
16. Tirali RE, Yalçınkaya Erdemci Z, Çehrelı SB. Oral findings and clinical implications of patients with congenital neutropenia: a literature review. *Turk J Pediatr.* 2013;55:241-5.

17. Hastürk H, Tezcan I, Yel L, et al. A case of chronic severe neutropenia: Oral findings and consequences of short-term granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Aust Dent J.* 1998;43:9-13.
18. Mancheño Franch A, Gavaldá Esteve C, Sarrión Pérez MG. Oral manifestations and dental management of patient with leukocyte alterations. *J Clin Exp Dent.* 2011;3:53-9.
19. Dentistry AAoP. (2019) *Antibiotic prophylaxis for dental patients at risk for infection.* 211 East Chicago Avenue, Suite 1600 Chicago, IL 60611.
20. Nualart Grollmus ZC, Morales Chávez MC, Silvestre Donat FJ. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:211-5.
21. Diz-Dios P, Ocampo-Hermida A, Fernandez-Feijoo J. Quantitative and functional neutrophil deficiencies. *Med Oral.* 2002;7:206-21.