

Kostmann Sendromu: Bir Vaka Sunumu

Kostmann Syndrome: A Case Report

Mehmet KILIÇ¹, Mehmet Hazar ÖZCAN², Zeynep HÜZ², Erdal TAŞKIN³, Saadet AKARSU⁴, Aşkın ŞEN⁵

¹Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

⁴Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

⁵Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye



ÖZ

Ağır konjenital nötropeniler (AKN), nadir görülen olgun nötrofillerin eksikliği ile karakterize primer bir immün yetersizlik hastalığıdır. Klinik özellikler arasında doğumdan itibaren azalmış mutlak nötrofil sayısı, tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar vardır. Ayrıca miyelodisplastik sendrom, akut miyeloblastik lösemi riskinde artış vardır.

Dört yaş kız çocuğu sık tekrarlayan ağız içi yaraları, tonsillofarenjit, yumuşak doku ve akciğer enfeksiyonları ile başvurdu. Hastanın şikâyetleri nedeniyle bir kez yoğun bakımda olmak üzere birçok kez hastaneye yatışları olmuş. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle bir yılda yaklaşık 15 kez intravenöz veya oral antibiyotik ihtiyacı olduğu öğrenildi. Hasta ateş, halsizlik ve frontal bölgede şişlik, kızarıklık şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde, bir yıl önce de frontal bölgede apse gelişen hastaya drenaj ve antibiyotik tedavisi uygulandığı öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Ailede benzer şikâyetleri olan bireyler yoktu. Hastamızın genetik analizinde *HAX1* (*HCLS1 ilişkili protein X-1*) geninde homozigot mutasyon saptandı ve AKN tip 3 tanısı konuldu. Anne ve baba da aynı heterozigot mutasyon vardı.

Özellikle tekrarlayan enfeksiyonlar ve nötropeni tespit edilen hastalarda nadir görülen bir hastalık olan Kostmann sendromunun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla bu vakayı sunduk.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, Kostmann Sendromu, Nötropeni, Sık enfeksiyon

ABSTRACT

Severe congenital neutropenia (SCN) is a primary immune deficiency disease characterized by a rare deficiency of mature neutrophils. Clinical features include recurrent and life-threatening infections and a reduced absolute neutrophil count from birth. There is also an increased risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloblastic leukemia.

A four-year-old girl has recurrent oral aft, tonsillopharyngitis, soft tissue, and lung infections. Due to the complaints of the patient, she was hospitalized several times, once in intensive care. She needed intravenous or oral antibiotics about 15 times a year due to recurrent infections. The patient applied to our clinic with fever, fatigue, swelling, and redness in the frontal region. In her history has the patient was administered drainage and antibiotic therapy one year ago due to an abscess in the frontal region. There was a kinship between the parents. There were no individuals with similar complaints in the family. In our patient's genetic analysis, there was a homozygous mutation in the *HAX1* (*HCLS1-associated protein X-1*) gene, and SCN type 3 was diagnosed. The heterozygous same mutation was present in the mother and father.

We reported this case to emphasize that Kostmann Syndrome as a rare disease in children with recurrent infections and neutropenia.

Key Words: Childhood, Kostmann Syndrome, Neutropenia, Recurrent infections



0000-0002-1089-1316: KILIÇ M
0000-0002-5483-4727: ÖZCAN MH
0000-0001-6387-1741: HÜZ Z
0000-0002-2701-4301: TAŞKIN E
0000-0002-2673-8842: AKARSU S
0000-0002-3534-5477: ŞEN A

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Finansal Destek / Financial Disclosure: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Onay / Confirmation: Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Atf yazım şekli / How to cite: Kılıç M, Özcan MH, Hüz Z, Taşkın E, Akarsu S, Şen A. Kostmann Sendromu: Bir Vaka Sunumu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:160-164.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Mehmet KILIÇ

Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
E-posta: drmkilic@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 28.02.2021

Kabul tarihi / Accepted : 27.04.2021

Elektronik yayın tarihi : 15.09.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.886720

GİRİŞ

Ağır konjenital nötropeni (AKN), bebeklik döneminde yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonlarla kendini gösterir. Ağır konjenital nötropeni, tek bir hastalık tipi olmayıp, birden fazla klinik alt tipinin olduğu ve birden fazla genin sorumlu olduğu bir hastalık grubudur. Bu genlerde görülen mutasyonlar, hastalığa sebep olabilmektedir. Ağır konjenital nötropeni'nin görülme insidansı yaklaşık 1-2/1.000.000'dir. Kalıtım şekilleri otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı resesif olabilir. Çeşitli mutasyonlar kemik iliğinde promiyelosit/miyelosit evresinde matürasyon duraklamasına yol açarak AKN'ye neden olmaktadır (1). AKN'nin prototipi Kostmann Sendromu'dur (AKN tip 3). AKN tip 1 en sık görülen form olup, *ELANE/ELA-2* (nötrofil elastaz) geninde mutasyon olması nedeniyle ortaya çıkmaktadır ve otozomal dominant kalıtım gösterir. Aynı gendeki mutasyonlar siklik nötropeniye de neden olur (2, 3). AKN tip 2, *GFI1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal dominant kalıtım gösterir. AKN tip 4, *G6PC3* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır, otozomal resesif kalıtım gösterir ve yapısal kardiyak anormallikler, ürogenital malformasyonlar, primer pulmoner hipertansiyon, solunum yetmezliği, hepatomegali, aralıklı trombositopeni ve yüzeysel venlerin belirginleşmesi ile ilişkilidir (4). AKN tip 5 ise *VPS45* genindeki otozomal resesif bir dizi mutasyondan kaynaklanır. Klasik Kostmann hastalığının aksine, AKN tip 5'de defektif trombosit agregasyonu (trombasteni) ve miyelofibrozu vardır. Ayrıca bu tip granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)'e dirençlidir (5). Son olarak, X'e bağlı AKN tip 6, Xp11'deki *WASP* genindeki mutasyonlarına bağlı gelişir (6).

Kostmann sendromu (KS) veya hastalığı, ilk kez İsveçli Rolf Kostmann tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır. Kostmann, promiyelosit/miyelosit evrede miyelopoeziste blok gelişen ciddi nötropeni olan altı hasta bildirdi. Bu yeni sendromu "infantil genetik agranülositoz" olarak isimlendirdi (8). Aradan geçen 20 yıldan sonra aynı bilim adamı 1975'te 10 olgu daha tanımladı. Daha sonraki yıllarda KS AKN tip 3 olarak isimlendirildi. Hastalığın patogenezi olgun nötrofillerin perifere salınımında bozukluk vardır. Otozomal resesif geçişlidir. Kız ve erkeklerde görülme sıklığı eşit olan bu sendromun görülme sıklığı 1-12/1.000.000 arasında değişir. *HAX-1* (*HS1-ilişkili protein X-1*) genindeki homozigot mutasyonlara veya bileşik heterozigot mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar (8,9). Kostmann sendromu vakalarının öncelikle Orta Doğu (Türkiye, İran), Avrupa (İsveç, İngiltere, İtalya) ve Japonya'da görüldüğü rapor edilmiştir (8-10).

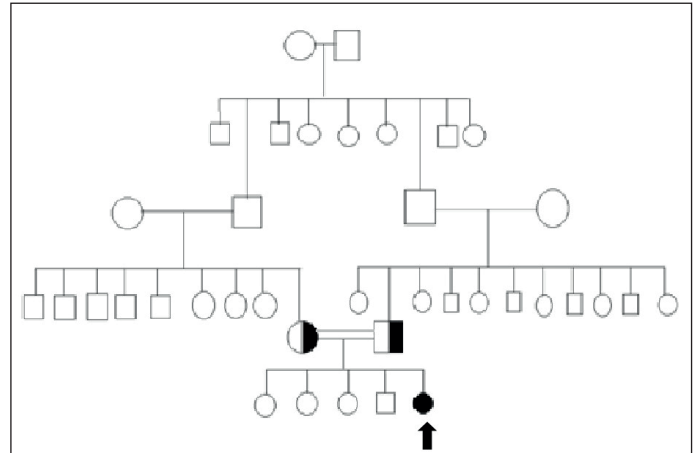
Biz, tekrarlayan enfeksiyon şikayeti olan ve KS tanısı alan dört yaşında kız olgunun klinik ve laboratuvar bulgularını, tanı ve mevcut tedavi yöntemlerini literatür bilgileri ışığında gözden geçirdik.

OLGU SUNUMU

Dört yaş kız hasta; alın bölgesinde şişlik, kızarıklık, halsizlik ve ateş şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde tekrarlayan boğaz enfeksiyonu, 10-15 günde bir tekrarlayan ağız içi aftöz lezyonları vardı. Bu enfeksiyonlar nedeniyle hastanın yılda 8-10 kez hastanede tedavi edildiği öğrenildi. Ek olarak, bir yıl önce başka bir sağlık kuruluşunda alın bölgesinde apse gelişen hastaya drenaj ile birlikte antibiyotik tedavisi verilmiş, ancak bu döneme ait hastanın laboratuvar verilerine ulaşılamadı. Ayrıca hasta iki yaşında iken zatürre nedeniyle bir kez de yoğun bakım ünitesine yatırılmıştı. Bir yıl önce hastaya tekrarlayan enfeksiyonları nedeniyle altı ay boyunca antibiyotik (trimetoprim/sulfametoksazol) profilaksisi başlandı ve olgunun enfeksiyon sıklığında azalma olduğu öğrenildi.

Olgunun özgeçmişinde normal spontan vajinal yol ile 3500 gr olarak, miyadında doğduğu öğrenildi. Anne baba arasında 2.dereceden akrabalık vardı. Annenin ölü doğum ve abortus öyküsü yoktu. Dört kardeşi olan hastanın kardeşlerinin sağ, sağlıklı ve benzer şikâyetlerinin olmadığı öğrenildi. Olgunun akrabalarında tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan birey yokmuş. Hastanın soyağacı Şekil 1'de verilmiştir.

Hastanın fizik muayenesinde; ağırlık: 15 kg (25-50), boy: 100 cm (25-50), arteriyel kan basıncı: 90/60 mmHg, solunum sayısı: 24/dakika, ateş: 37.8 °C, nabız: 100/dakikaydı. Genel durumu orta, bilinci açıktı. Frontal bölgede yaklaşık 7x10 cm boyutlarında, eritemli, hassas, fluktuasyon veren lezyon mevcuttu (Şekil 2A,B). Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar testlerinde; beyaz küre sayısı: 4270/mm³, hemogloblin: 8.7g/dL, trombosit sayısı: 685000/mm³, mutlak nötrofil sayısı (MNS): 210/mm³ (takiplerimiz sırasındaki en düşük ve en yüksek değerler 210/mm³ ve 1670/mm³ olarak ölçüldü), mutlak lenfosit sayısı (MLS): 1650/mm³, ortalama eritrosit volümü (mean corpuscular volume; MCV): 55.3 femtolitre (fL), periferik eozinofil sayısı: 350/mm³ saptandı. Şekil 3'te hastanın izlemindeki mutlak sayıları verilmiştir. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastada etiyolojiyi araştırmak amacıyla yapılan;



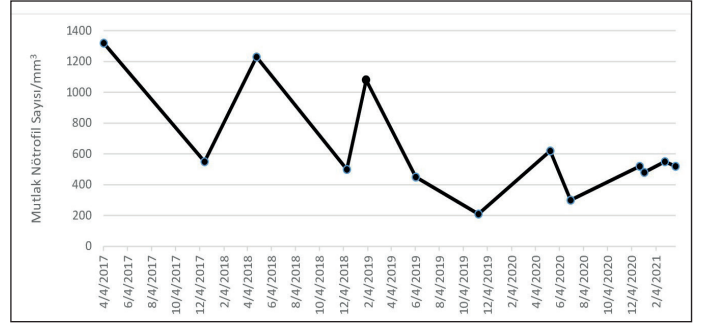
Şekil 1: Kostmann Sendromu teşhisi konan hastanın soyağacı.



Şekil 2 A,B: Hastanın frontal bölgesinde yaklaşık 7x10 cm boyutlarında, eritemli, hassas, fluktuasyon veren apse görünümü.

serum IgG: 2460 mg/dl (463-1236), IgM: 275 mg/dl(43-196), IgA: 549 mg/dl (25-154), total IgE: 101(1.07-68.9) IU/mL, IgG1:154 mg/dl (350-790), IgG2: 825 mg/dl (50-260), IgG3:88 mg/dl (9-98), ve IgG4:86 mg/dl (5-180) olarak ölçüldü. Periferik yayma incelemesinde % 48 lenfosit, %20 nötrofil, %22 monosit (normal <%5), %5 eozinofil vardı. C-reaktif protein (CRP) : 60 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 44mm/h, CH50: 25 U/ml, C3: 49 mg/dl (86-166), C4:12 mg/dl (13-32), dihidrorodamin 123 testi: normal olarak sonuçlandı, vitamin B12 düzeyi: 251 pg/ml, folik asit düzeyi:16.1 ng/ml, serum demiri: 20 ug/ml, demir bağlama kapasitesi: 189 ug/ml, ferritin düzeyi: 164.3 ng/ml, direkt coombs testi negatif ölçüldü. Akım sitometride lenfosit subgrup analizinde: CD3+: %59.7 (55-79), CD4+: %27.1 (28-51), CD8+: %25.3 (16-42), CD3-CD16+CD56+: %15.2 (5-28), CD19+: %15.8 (11-31), CD20+: %13.8 (11-29), HLADR+: %15.5 (18-38), CD45+RA: %61.8 (72-97), CD45+RO: %28.9 (16-38) olarak saptandı. Enfeksiyon etkenlerine antikor yanıtları değerlendirildiğinde; anti Hbs IgG: pozitif, anti kızamık IgG: negatif, anti kızamıkçık IgG: pozitif, anti kabakulak IgG: negatif, anti varisella IgG: pozitif, anti tetanoz IgG: negatif, ve anti pnömokok IgG: negatifti. Hastanın kan grubu: A Rh+, anti B titresi: 1/2 olarak (normal titre: $\geq 1/8$) ölçüldü. Ek olarak, olgunun rutin biyokimyasal testleri, koagülasyon parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri, viral serolojik testleri, antinükleer antikor, romatoid faktör testi ve tam idrar tahlili normal olarak değerlendirildi. Öyküde tekrarlayan enfeksiyon olan hastada ayırıcı için inhalen alerjenler ve besinler ile yapılan deri prik testinde duyarlanma saptanmadı. Phadiatop testi negatif idi. G-CSF tedavisi öncesi yapılan kemik iliği aspirasyonunda %72 lenfosit, %16 promyelosit, %7 eozinofil, %5 monosit tespit edildi. Kemik iliği incelemesinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklama olduğu, nötrofil olmadığı görüldü. Nötropeni etiyolojisini araştırmak için yapılan genetik analizde; hastanın *HAX1* geninde homozigot mutasyon (p.W44*) (p.Trp44Ter) olduğu, ebeveynlerin ise aynı mutasyon açısından heterozigot (p.W44*) olduğu tespit edildi. Ayrıca, vakamızda hemoglobin beta (*HBB*) (p.K9Wfs*14) (p.Lys9ValfsTer14) ve ailevi akdeniz ateşi (mediterranean fever; *MEFV*) genlerinde heterozigot mutasyon (p.M694V) (p.Met694Val) saptandı.

Hastaya yumuşak doku enfeksiyonu için vankomisin, meropenem ve 5 mikrogram/kg/gün dozunda granülosit koloni



Şekil 3: Hastanın klinik seyirindeki mutlak nötrofil sayıları.

stimüle edici faktörün (G-CSF) başlandı. Tedavinin 2. gününde hastanın mutlak nötrofil sayısı 1170/mm³'ye yükseldi ve ateşleri düştü. Tedavinin 17. günü lökosit sayısı 6640/mm³, MNS 1670/mm³'dü. Olgumuz hastanemiz çocuk alerji-immünoloji ve çocuk hematoloji-onkoloji kliniklerinde izlenmektedir.

TARTIŞMA

Kostman sendromunda, yaşamın ilk yılında başlayan ve persistan omfalit tekrarlayan oral aftlar, gingivitis, peridontit, mukozit, tonsillofaranjit, deri apseleri, iç organ apseleri, mastoidit, otitis media, pnömöni, perineal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis ile karşımıza çıkabilmektedir. Sık hastane yatışı ve yaşamı tehdit eden ağır sistemik enfeksiyonlar görülür. Etken patojenler genellikle stafilkokoklar, streptokok, psödomonas ve mantarlardır (11-13). Laboratuvar bulguları incelendiğinde MNS genellikle 200/mm³'ün altındadır. Periferik yaymada nötrofeninin yanı sıra monosit ve eozinofil sayısında artış gözlenir. Hemoglobin normal veya kronik enfeksiyon anemisine bağlı olarak azalmış olabilir, trombosit sayısı normal veya artmıştır. Tekrarlayan enfeksiyon atakları nedeniyle serum immunoglobulin düzeylerinde yükseklik görülebilmektedir (10,13). Kemik iliği incelemesinde, myeloid farklılaşmanın sıklıkla promyelosit/myelosit evresinde duraksadığı, immatür myeloid prekürsör hücrelerinde ise hiperplazi olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca kemik iliğinde dikkat çeken bir oranda eozinofili gözlenir (9-12). Olgumuzda MNS en düşük 210/mm³ olarak ölçüldü. Periferik yayma incelemesinde; monosit ve eozinofil sayısı artmıştı. Hastanın anemisi olup, trombositopeni tespit edilmemiştir. Kemik iliği incelemesinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklama olduğu, nötrofil olmadığı görüldü. Serum IgA, IgM, IgE, IgG, IgG1 düzeyleri yaşa göre artmıştı. Ayrıca hastanın anti B titresi düşük saptandı. Hastanın serum immunoglobülin değerlerinin ve lenfosit alt gruplarının normal olması nedeniyle immün yetmezlik lehine yorumlanmadı, takip esnasında anti B titresinin izlemi planlandı.

Kostmann hastalığının tanısı; öykü, laboratuvar bulguları ve kemik iliği incelemesi ile birlikte moleküler genetik analiz ile konur. Kalıtsal hastalıkların tekrarlama riskleri nedeniyle bu olgulara genetik danışma verilmesi ve kalıtsal hastalığa sahip bireylerin sonraki gebeliklerinde prenatal tanı hakkında bilgilendirilmeleri

önemlidir (1,8-10). Hastamızda kinik bulgular ile birlikte kemik iliği incelemesinde tipik bulguların görülmesi ve genetik analizde *HAX1* geninde homozigot mutasyon saptanması üzerine KS tanısı konuldu. Aile genetik danışmanlık konusunda bilgilendirildi.

Ağır konjenital nötropenin ayırıcı tanısında postenfeksiyöz nötropeni, ilaçlara bağlı otoimmün nötropeni, immün yetmezliklere bağlı gelişen nötropeni (WHIM sendromu, X'e bağlı agammaglobulinemi, otoimmün lenfoproliferatif sendrom, Wiskott-Aldrich sendromu, Schimke'nin immün osseoz displazisi, kıkırdak-saç hipoplazisi, hiper-IgM sendromu), veziküler transport bozuklukları (Chediak-Higashi sendromu, Cohen sendromu, Griscelli tip 2 sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu tip 2, P14 eksikliği), metabolik hastalıklarla birlikte görülen nötropeniler (Barth sendromu, glikojen depo tip 1b hastalığı, Pearson sendromu), sendromik nötropeniler (ribozomal disfonksiyon, Shwachman-Diamond sendromu, diskeratozis konjenita), nütrisyonel eksikliklerle görülen nötropeni (B12 vitamini, folat, bakır eksikliği), miyelodisplazi, aplastik anemi, siklik nötropeni, neonatal alloimmün/otoimmün nötropeni, kronik benign nötropeni, kronik idiyopatik nötropeni araştırılmalıdır (1,9,10). Hastamızın periferik yayma incelemesinde hipersegmente nötrofillerin olmaması, vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin saptanmaması nedeniyle megaloblastik anemi tanısı düşünülmeydi. Olgumuzda Schwachman Diamond sendromunun bulguları olan ekzokrin pankreas yetmezliği, uzun süreli ishaller, boy kısalığı, gelişme geriliği, immün disfonksiyon, hepatomegali, karaciğer hastalığı, iskelet anomalileri yoktu. Ek olarak, hastamızda saptanan nötropenin tekrarlayan ataklar şeklinde değil de, süreklilik göstermesi nedeniyle siklik nötropeni tanısından uzaklaşıldı. Ayrıca, olgumuzda otoimmünite, metabolik hastalıklar ve sendromik hastalıklara ait klinik ve laboratuvar bulgular yoktur.

Son çalışmalarda KS'lu hastalarda epilepsi ve gelişimsel gecikme gibi nörolojik semptomların yaşamın 2. dekatında geliştiği bildirilmiştir (8,9). Yapılan çalışmalarda KS tanısı almış bireylerin yaklaşık 1/3'ünde konvülsiyon, öğrenme güçlükleri veya gelişimsel gecikme gibi nörolojik bulgular saptanmıştır. Ayrıca, hastalık ilerledikçe olguların yaklaşık %12'sinde G-CSF reseptör mutasyonları ve %50'sinde monozomi 7 biçiminde sitogenetik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (14,15). Bu sitogenetik anomali, hastalarda malign transformasyon (miyelodisplastik sendrom, akut miyeloblastik lösemi) gelişmesine neden olur (15). Dört yaşındaki hastamızda herhangi bir nörolojik patoloji saptanmadı. Olgumuzun yaşının küçük olmasının bu durumda etkili olduğunu düşünüyüz.

Konjenital nötropenili olgularda, enfeksiyon atakları esnasında geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ve granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF) uygulanması başlıca tedavi seçenekleridir. G-CSF 5-10 mcg/kg/gün dozuyla başlanır ve MNS 1000-1500/mm³ arasında tutacak G-CSF dozu hedeflenir. Hastaların büyük bir çoğunluğu düşük doz G-CSF'ye yanıt vermektedir, ancak hastaların %10 kadarı bu tedaviye yanıt vermemektedir. GM-CSF kullanımı ise daha az

etkili görünmektedir (1,8,9,13). G-CSF tedavisinin sonucunda görülen yan etkiler, osteoporoz, osteopeni, kemik ağrıları, hepatomegali, hematüri, trombositopeni ve splenomegalidir. Bu tedavinin önemli diğer bir yan etkisi ise miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloblastik lösemi (AML) gelişme riskindeki artıştır (9,15). Bazı merkezler MDS/lösemi riskinden dolayı uygun donörü olan her AKN vakasına kemik iliği nakli önermektedir. Buna karşın, bazı merkezler de ise yüksek doz (>8 mcg/kg) G-CSF gereksinimi olanlar, G-CSF tedavisine direnç geliştirenler veya G-CSF'ye yanıt veremeyen vakalara kemik iliği nakli, diğer vakalara konservatif yaklaşım önermektedir (1,13,14). Olgumuz G-CSF tedavisine yanıt verdiği için kemik iliği nakli için izlenmesi planlandı.

Ağır konjenital nötropenili infantlarda prognoz kötüdür. Koloni stimüle edici faktörlerin kullanımından önce bu hastalık sıklıkla fatal seyretmekteydi ve hastaların %50'si bir yaşından önce enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmekteydi ve 5 yıllık sağ kalım oranı %30 oranında rapor edilmiştir. G-CSF tedavisinin kullanıma girmesiyle enfeksiyon sıklığında belirgin azalma ve yaşam süresinde belirgin artış bildirilmiştir. Ancak, G-CSF kullanan hastaların %7-13 ünde myelodisplazi ve akut miyelositik lösemi geliştiği bilinmektedir (1,13,15). Bu nedenle, G-CSF tedavisi başlanmadan önce ve sonrasında düzenli olarak G-CSF tedavisi alan hastalara yılda bir kez kemik iliği aspirasyonu ve sitogenetik değerlendirme yapılması önerilir (11). On yılın sonunda hastaların %8'i sepsisten, %22'si MDS/AML'den kaybedilir, 15 yıl sonunda MDS insidansı %40 civarındadır (1,6,13).

Sonuç olarak yaşamın ilk yılı içinde sık tekrarlayan ciddi enfeksiyonu olan çocuklarda ayırıcı tanıda KS'nun da düşünülmesi gerektiği, tam kan sayımında ve periferik yaymada mutlak nötrofil sayısının değerlendirilmesinin önemini vurgulamak amacıyla bu vaka sunuldu.

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. Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, Reimer C, Kratz CP, Ballmaier M. The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat* 2013;34: 905-14.
3. 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.
4. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schäffer AA, Salzer U, Diestelhorst J, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med* 2009;360:32-43.
5. Stepensky P, Saada A, Cowan M, Tabib A, Fischer U, Berkun Y, et al. The Thr224Asn mutation in the VPS45 gene is associated with the congenital neutropenia and primary myelofibrosis of infancy. *Blood* 2013;121: 5078-87.

6. Boztug K, Klein C. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 21-6.
7. Carlsson G, Fasth A, Berglöf E, Lagerstedt-Robinson K, Nordenskjöld M, Palmblad J, et al. Incidence of severe congenital neutropenia in Sweden and risk of evolution to myelodysplastic syndrome/leukaemia. *Br J Haematol* 2012;158:363-9.
8. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Pediatr Scand* 1956; 45:1-78.
9. Carlsson G, van't Hooff 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.
10. 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 genotype-phenotype associations. *Blood* 2008; 111:4954-7.
11. Karaca NE, Aksu G, Gülez N, Azarsız E, Kavaklı K, Klein C, ve ark. Clinical, Laboratory and Molecular Approach to Ten Children with Congenital Neutropenia. *J Pediatr Res* 2016;3:7-12.
12. Öncel MY, Metin A, Özcan C, Çay Ü, Çelikel E, Yakut Hİ, ve ark. The case of congenitale neutropenia which is presented with staphylococcal omphalitis. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2013;10: 1596-8.
13. Akbayram S, Akgün C, Özkan M, Değer İ, Gündoğdu M, Yeşilmen O, ve ark. Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları ile Başvuran Bir Kostmann Olgusu. *Van Tıp Dergisi* 2010; 17 : 58-61.
14. Dale DC, Bolyard AA, Schwitzer 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.
15. 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.