

Siklik Nötropeni ve Konjenital Nötropeni (Kostmann Hastalığı)

Fatih Kılıçbay*, **Sara Şebnem Kılıç****

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Nötrofil Üretimi ve Lökosit Kinetiği

Nötrofiller immünolojik savunmanın önemli bir bileşeni oluşturan fagositik hücrelerdir. Kemik iliğinde çok yönlü kök hücrelerinden türeyen fagosit prokürsörleri, granülosit monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi uyarıcılarla, kemik iliğinde proliferasyon olarak olgun segmente nötrofillere dönüşmektedirler.

Nötrofil olgunlaşmasının ilk üç basamağı olan myeloblast, promyelosit ve myelosit aşamasındaki hücreler bölünme yeteneğine sahip genç hücrelerdir (Şekil 1). Myelosit evresinden sonra hücreler bölünme yeteneklerini kaybederek metamyelosit, band hücreleri ve son olarak segmente polimorfonükleer nötrofiller (PNL) haline gelirler (Şekil 1). Myelositten olgun nötrofil aşamasına kadar geçen zaman 11 gündür. Nötrofiller olgun çağa eriştikten sonra ortalama 6-8 gün kemik iliğinde yaşarlar (depo kompartmanı) ve daha sonra bazı salınım faktörlerinin etkisiyle, dolaşıma salınırlar. Nötrofiller irreversibl olarak dokuya infiltre olmadan önce 6-12 saat dolaşımda kalırlar, yaşam sikluslarını ise 24 saat sonra tamamlarlar. Stres, kortikosteroidler, kompleman fragmanları (C5a), katekolaminler matür nötrofillerin dolaşıma karışmasını hızlandırırken, metamyelosit ve band hücrelerinin periferik dolaşıma karışmasına neden olmaktadır (1,2).

Nötrofiller gelişimlerinden itibaren fonksiyonel ve anatomik olarak belirlenen birkaç yerleşim bölgesinde bulunurlar:

1-Medüller yapım kompartmanı:

Kemik iliğinde myeloblastın farklılaşma geçirdiği bölgedir. Bu bölge iki farklı kompartmanı içerir. Birincisi mitotik kompartman olup, hücreler burada yaklaşık 3 gün bulunmaktadır. Daha sonra olgunlaşma kompartmanına geçerek, burada yaklaşık 4 gün kalmaktadırlar.

2-Medüller depolanma kompartmanı:

Tampon bölge olarak görev yaparak, vücudun gereksinime bağlı olarak çok sayıda nötrofilin kana verilmesini sağlamaktadırlar. Nötrofiller seri elemanları burada yaklaşık olarak dört gün kalmaktadırlar.

3-Dolaşım kanı kompartmanı:

Nötrofillerin içinde yüzdüğü ve damarlar içinde dolandığı bölgedir.

4-Marginal Kompartman:

Bu bölgeler genellikle kapiller ağ bölgeleri olup, vazokonstriksiyon ile bu kısımlardaki kan dolaşıma katılmamaktadırlar. Akciğerlerde ise marginal zon nötrofillerin endotele yapışarak damarların periferine yerleştikleri ve dolaşıma katılmadıkları bölgedir. Marginal ve dolaşım kanı kompartmanları eşit büyüklükte olup ikisi arasında sabit bir nötrofil değişimi gözlenmektedir. Bu iki kompartmandaki nötrofillerin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 6-7 saat kadardır. Nötrofiller ve diğer granülosit hücrelerin kapillerler ve post kapiller venüllerin endotel hücreleri arasındaki bağlantı bölgelerinden geçerek bağ dokusuna ulaşmasına diapedesis adı verilir. Bağ dokusu nötrofiller için beşinci kompartmandır. Nötrofiller bu kompartmanda 1-4 gün yaşadıkları sonra ölmektedirler. Nötrofillerin endotele tutunması kısmende olsa integrin adı verilen adeziv bir glikoprotein ile gerçekleşmektedir. Integrin moleküllerin ekspresyonunu etkileyebilen faktörler, (GM-CSF, IFN gama, TNF, IL-1, LT B4, PAF, ve bakterilerden türemiş endotoksinler, kemoatraktanlar) nötrofillerin endotele adezyonunu artırmaktadırlar. Endotele adezyondan sonra nötrofiller dokulara geçerler ve kompleman reseptörleri ile birlikte enflamatuvar değişikliklere yol açarak mikroorganizmaları ve doku debrisini yok ederler. Hücre iskelet ağı, mikrotubulleri oluşturan yapısal protein tubulin, aktin ve myozinden oluşmaktadır. Hücre is-

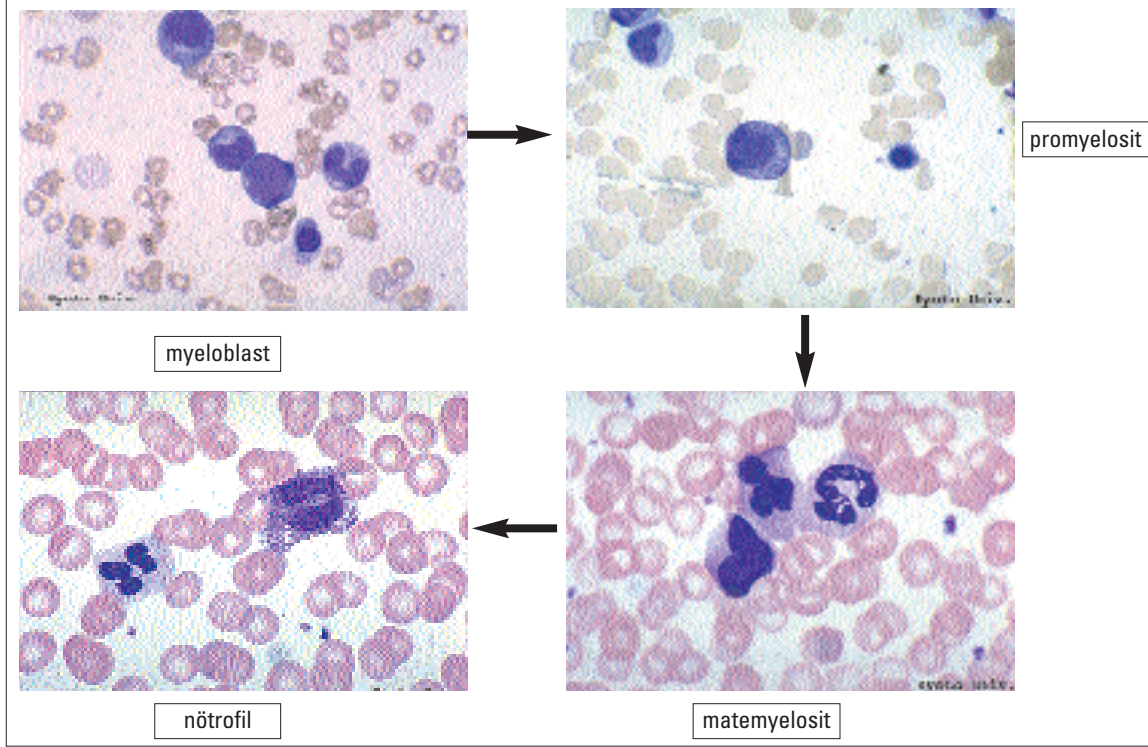
keletini oluşturan komponentlerin ayrılması nötrofil motilitesini ve fagositozun gerçekleşmesini sağlamaktadır (2,3).

Nötropeni

Dolaşımdaki nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'den az olmasıdır. Kemik iliğinde nötrofillerin azalmış üretimi

Nötropenili Hastaya Yaklaşım

Öncelikle ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Nedeni açıklanmamış ölümler, tekrarlayan enfeksiyonlar, daha önce saptanmış nötropeni, ilaç kullanımı, büyüme gelişme işlemi, lenfadenopati, hepatosplenomegali sorgulanmalıdır. Tekrarlayan lökosit sayımları geçici, siklik ve kronik nötropenilerin ayırıcı



Şekil 1: Kemik iliğinde normal myelopoez (Atlas of Hematology, Nogaya University).

sonucunda veya olgun nötrofillerin periferik salınımının azalmasıyla sonuçlanan heterojen bir bozukluktur. Konjenital enfeksiyonlar veya parvovirüs enfeksiyonları, ilaçlar, toksinler, neoplazi, otoimmün bozukluklar (anti nötrofil antikorları) veya diğer kazanılmış bozukluklardan dolayı da nötropeni görülebilmektedir. Nötropeni nedenleri (Tablo 1)'de belirtilmiştir (2,4).

Anneleri gebelik boyunca hipertansiyonlu olan bebeklerin %50' sinde neonatal nötropeni görülebilmektedir. Bu durum geçici olarak nötrofil üretimindeki azalmaya bağlıdır. Çünkü yenidoğanda dolaşımdaki fagosit hücre rezervi yeterli değildir. Enfeksiyon için en yaygın alanlar deri, mukoza membranları, akciğerler, karaciğer ve kandır. Buradaki enfeksiyonlar en sık olarak endojen flora ile oluşmaktadır. Nötropeni virus veya parazitlerle olan enfeksiyonlara karşı hassasiyeti artırmamaktadır (1-5).

Tablo 1:

Nötropeni nedenleri:
Konjenital Nötropeni (Kostmann Hastalığı)
Siklik Nötropeni
Glikojen Depo Hastalığı Tip 1- b
İlaçlara bağlı: Nitrojen mustard, klorambusil, Azatioprin, 6- Merkaptopurin
Myelokathexis: Nötrofillerin kemik iliğinden salınımında bozukluk
Çocukluk döneminin kronik iyi seyirli nötropenisi
Yenidoğanın geçici nötropenisi
Chediak –Higashi Sendromu
Retiküler Disgenesis
Diskeratozis Konjenita
Hiperimmünglobulin M Sendromu
Konjenital enfeksiyonlar, parvovirus enfeksiyonları
Toksinler, neoplaziler, antinötrofil antikorları

mında yol gösterici olacaktır. Nötrofil antikor düzeyi otoimmüniteye bağlı nötropenide fikir verici olabilmektedir. Kemik iliği aspirasyonu, aplastik anemi, lösemi ile infiltratif hastalıkları ayırmada kullanılmaktadır. Lenfosit alt grupları ise retiküler disgenезisli hastaları ekarte etmek amacıyla planlanabilir. Sendrom veya metabolik bozukluktan şüphelenildiğinde ise spesifik testler çalışmalıdır.

Siklik Nötropeni

Siklik nötropeni ilk olarak 1910 yılında tanımlanmıştır. Siklik nötropeni her iki cinsi de eşit olarak etkilemekte olup, vakaların %25'inde genetik görülür. Hastaların periferik kan nötrofil sayısında düzenli siklik dalgalanmalar görülmekte, bu dalgalanma genellikle 21 günde bir olmakla birlikte 14-35 gün arasında değişmektedir. Nötropenik dalgalanma döneminde ciddi nötropeni (<200 /mm³) görülmektedir. Ayrıca periferik kan monosit, eozinofil, lenfosit, trombosit ve retikülosit sayılarında da siklik dalgalanmalar olabilmektedir (4,8).

Klinik

Nötropeni periyotları boyunca hastalarda, ateş, periodontit, mukozal ülserler, impetigo, boğaz ağrısı, lenfadenopati görülebilmektedir. Nötrofil sayısı normale geldiğinde bu bulgularda düzelme saptanmaktadır. Siklik nötropenili çocuklar mutlaka 10 yaşından önce tanı almaktadırlar. Klinik bulgularında ayrıca periyodik ateş epizotları, halsizlik, değişken ruh hali, 3-6 gün arası süren oral ülserler görülmektedir. Periyodik semptomların belirgin olmadığı ve siklik nötropenin düzgün olarak takip edilemediği olgularda tanı konulmada güçlük çekilebilmektedir. Hastalık lösemi veya aplastik anemi için predispozan değildir. Zaman içinde hastanın yaşı arttıkça hastalık iyileşme eğilimindedir. Hastaların semptomlarının aşamalı olarak azalması ve sikluslar boyunca daha az klinik bulgu vermesine rağmen %10'unda ciddi enfeksiyon komplikasyonları görülebilmektedir. Ayrıca pnömoni, selülit, gangren veya peritonit gibi sistemik enfeksiyonlar sonucu hastalık ölümlerine sonuçlanabilmektedir. Enfeksiyonların ciddiyeti, nötropenin derecesiyle ilişkili olup nötropenik periyotlar arasında hastalarda enfeksiyon bulguları görülmemektedir. Nötropenik periyotlar boyunca ise ateş, gingivitis, stomatit, selülit ve perirektal abseler oluşabilmektedir. Clostridium perfringens bu hastalarda görülen en yaygın mikroorganizma olarak rapor edilmiştir (1,2,8).

Patofizyoloji

Myeloid seri prekürsörlerinin kemik iliğinde yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir. Nötropenin bu hastalarda fizyolojik düzeydeki G-CSF yanıtlarındaki yetersizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Siklik nötropenili hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada nötropenik epizotların nötrofil elastaz, serpinler veya diğer myeloid hücre serisinin gelişimini regüle eden substratlar arasındaki yanlış bir etkileşim sonucunda olduğu varsayılmış; bu durumun hematopoezi idare eden biyolojik saatte bir zamanlama hatasına neden olduğu ve sonuçta hastalığa sebep olduğu bildirilmektedir (4,8).

Tanı

Altı hafta süresince haftada 2 defa tam kan sayımı ve nötrofil miktarındaki karakteristik siklik değişikliklerin belirlenmesi ile tanı konulur. Hastaların %70'inde döngüler 21 günlüktür. Nötropenik atak süresi 3-10 gün arası olup, kemik iliği incelemesi nötropenik epizotlarda hipoplazi veya maturasyon kesintisi, iyileşmede ise hiperplaziyi göstermektedir (8).

Tedavi

Geçmişte bu hastaların tedavisinde splenektomi, androjenler ve lityum kullanılmış ancak etkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastaların tedavisinde intravenöz immunglobulin ve GM-CSF etkili değildir. G-CSF 3µg/kg/gün dozunda başlanmakta, hastanın vereceği yanıtı göre doz ayarlanmaktadır. G-CSF tedavisi ile bu hastalarda nötropenik periyot ve enfeksiyonlarda azalma meydana gelmektedir (3,4,8).

Konjenital Nötropeni (Kostmann Hastalığı)

Bu Hastalık ilk kez Kostmann tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır. Konjenital nötropenili hastalarda, kemik iliğinde promyelosit veya myelosit aşamasında myelopoezde duraksama mevcuttur. Hastalar yaşamlarının ilk aylarından itibaren tekrarlayan pnömoni, otitis media, gingivitis ve perineal enfeksiyonlar veya üriner sistem enfeksiyonları geçirmektedirler. Hastaların %50'si bir yaşından önce enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmekte olup, 5 yıldan fazla sağ kalım oranı % 30' dur. Genellikle bu hastalarda S. aureus , E.coli, P. aureginosa enfeksiyonları görülmektedir.

Koloni stimüle edici faktörlerin kullanımından önce bu hastalık sıklıkla fatal seyretmekte, ortalama

sağ kalım oranı 13 yıl olarak bildirilmektedir. G-CSF kullanımından itibaren ortalama yaşam süresi belirgin olarak artmıştır. Ancak bazı hastalarda G-CSF tedavisi sonrası akut myeloid lösemi (AML) veya displaziye dönüşüm görülmektedir. G-CSF tedavisinin, alta yatan myeloid kök hücre defektinin maligniteye dönüşümünü tetikleyebileceği veya ortalama yaşam süresini artırdığı için malignite görülme olasılığını artırabileceği bildirilmektedir (6).

Laboratuvar

Konjenital nötropenili hastalarda doğumda absölu nötrofil sayısı (ANS) $100/\text{mm}^3$ altında olup, periferik kanda monositöz ve eozinofili mevcuttur. Hemoglobin normal veya kronik enfeksiyon anemisine bağlı olarak azalmış olabilirken, trombosit sayısı normal veya artmıştır. Kemik iliği incelemesinde farklılaşmanın sıklıkla promyelosit/myelosit evresinde durduğu, ilkel myeloid prekürsör hücrelerinde ise hiperplazi olduğu gösterilmektedir. Ayrıca kemik iliğinde eozinofili dikkat çeken orandadır (6,7).

Patofizyoloji

Hastalığın temel nedeninin intrinsik kök hücre defekti olup, Kostmann sendromlu hastaların mononükleer hücrelerinin normal bir şekilde G-CSF sentezlediği ve sekrete ettiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmaların bazılarında hasta serumlarında, artmış endojen G-CSF serum düzeylerinin gözlemlendiğini, ayrıca granülositlerin üzerindeki G-CSF ve GM-CSF'nin reseptörlerinin sayısının ve ligand bağlayıcı afinitesinin normal olduğunu bildirmektedir.

Bu durum alta yatan defektin G-CSF'deki eksikliğe bağlı olmadığını göstermekle birlikte bu konuda az da olsa aleyhte çalışmalar vardır. Örnek verilecek olursa Dong ve arkadaşları hasta gruplarında G-CSF reseptöründe defekt bulmuşlardır. Ayrıca hastalık ve HLA B12 geni arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Kostmann sendromunda nötrofil elastaz 2 (ELA2) gen mutasyonu hastalığın patogenezinin sorumludur (Şekil 2). Bu gen aynı zamanda myeloid farklılaşmada da rol almakta ve bu gende meydana gelen mutasyonlar akut myeloid lösemi gelişim riskini artırmaktadır (8-10).

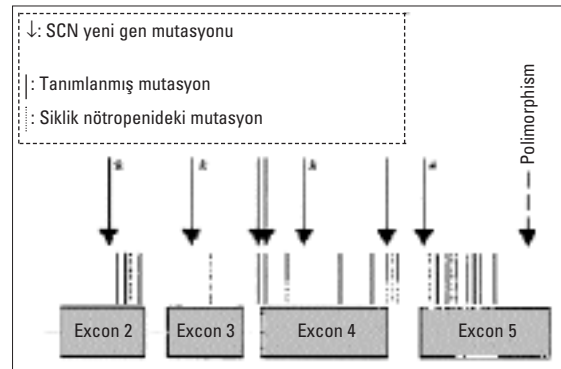
Tedavi

Kortikosteroid, lityum tedavisi veya splenektominin faydasının olmadığı bildirilmiştir. Enfeksiyon atakları esnasında antibiyotiklerin kullanılması ve

eksojen G-CSF başlıca tedavi seçenekleridir. G-CSF tedavisi sadece nötrofil sayısını artırmakla kalmayıp aynı zamanda bakteriyel enfeksiyonlara karşı süperoksit yapımını artırarak direnç gelişiminde rol almaktadır. GM-CSF kullanımı ise daha az etkili görünmektedir (3,4,8).

G-CSF Tedavisi

G-CSF nötrofil prokürsörlerinin farklılaşmasını ve nötrofillerin fonksiyonunu stimüle etmektedir. G-CSF sentetik moleküler klonlama yöntemiyle E. coli bakterisinde veya Çin ovarian hücrelerinde üretilmektedir. Ağır nötropenide kullanılan ve internasyonal patentli ismi filgastrimdir. Filgastrim 18800 dalton molekül ağırlıklı, 175 amino asitten oluşan bir proteindir. Kronik nötropenili hastaların koloni uyarıcı faktörlerle ile tedavisi ile ilgili ilk çalışmayı Komiyana yapmıştır. Subkutan G-CSF tedavisi ile absölu nötrofil sayısının $3000/\text{mm}^3$ üzerinde korunması sağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda bu tedavinin ağır konjenital nötropenili hasta çocukların nötrofil sayıları üzerindeki etkisi teyit edilmiş, aynı zamanda enfeksiyonların iyileşmesinde ve enfeksiyon oluşumunun azalmasındaki etkileri gösterilmiştir. Siklik nötropenide eksojen G-CSF hatalı siklusu elimine edemez, fakat nötrofil osilasyonunu artırıp, siklus süresini kısaltarak enfeksiyonların gelişimini ve ağır nötropeniyi önlemektedir. Konjenital nötropenili hastalarda sıklıkla 7-10 gün içinde G-CSF tedavisine yanıt alınmaktadır. Doz ortalaması siklik nötropenide $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$, konjenital nötropenide ise $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ şeklinde uygulanmaktadır. Konjenital nötropenide doz aralığı geniş olup, bazı vakalarda $100\mu\text{g}/\text{kg}$ dozuna kadar çıkılabilmektedir. Siklik nötropenili çocuklarda sürekli G-CSF tedavisine başlamak gerekli-



Şekil 2: ELA2 geninde konjenital nötropenide ve siklik nötropenideki mutasyonu gösteren şematik resim. Yıldız işareti yeni mutasyonu göstermektedir.

liğine karar vermek zor olabilmekte ve bazı durumlarda aralıklı kullanım tercih edilebilmektedir. Bu tedavi şekli döngülerin sürekliliğini azaltabilmekte ayrıca ortalama nötrofil sayısını artırabilmektedir.

G-CSF tedavisinin sonucunda görülen yan etkiler, osteoporoz, osteopeni, kemik ağrıları, hepatomegali, hematüri, trombositopeni ve splenomegalidir. G-CSF tedavisi sonucunda oluşan osteoporoz ve kemik ağrıların nedeni artmış osteoklastik aktivitedir. Ayrıca konjenital nötropenili hastalarda AML gelişimine yatkınlık olduğundan bu açıdan da izlenmesi gerekmektedir. Ancak siklik nötropenide bu tür bir durum söz konusu değildir (1-8).

Kaynaklar

1. Yang D K, Hill H R. Neutrophil function disorders: Pathophysiology, prevention and therapy. *Pediatrics* 1991; 119:343-53.
2. Howard H T, Watts G R. Advances in pathophysiology, diagnosis and treatment of neutrophil defects. *Pediatrics* 1992; 4:991-8.
3. Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: Presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. *Acta Pediatr* 2001; 90:757-64.
4. Bernini C J. Diagnosis and management of chronic neutropenia during childhood. *Pediatr Clin. North Am.* 1996; 43:773-91.
5. Koren A, Cohen H, Shneyour I, et al. Prenatal diagnosis of congenital dysgranulopoietic neutropenia. *Br J Hematol* 1994; 88: 207-8.
6. Yakisan E, Scbirg E, Zeidler C, et al. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *J Pediatrics* 1997 ; 131:592-7.
7. Dinuer C M, Lekstrom-Himes A J, Dale C D, et al. Inherited neutrophil disorders: molecular basis and new therapies. *Am. Soc. Hematol Educ Program* 2000; 303-15.
8. Schiller m, Zeidler C, Bohlu M et al. Cyclic neutropenia detection acuation in the gene for neutrophil elastase (ELA2). 2001; 52:790-6.
9. Dale D C, Person R E, Bolyard A A et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000; 96: 2317-22 .
10. Ancliff P J, Gale R E, Liesner R et al. Mutations in the ELA2 gene encoding neutrophil elastase are present in most patients with sporadic severe congenital neutropenia but only in some patients with the familial form of the disease. *Blood* 2001; 98:2645-50.
12. Laksman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin. Pathol* 2001; 54: 7-19.
13. Dong F, Brynes R K, Tidow N et al. Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *New Eng. J. Med*1995; 333:487-93.
14. Bonilla M A, Dale D, Zeidler C et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-methHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br. J. Hematol* 1994; 88: 723-30.
15. Hermans M H A, Ward A C, Antonissen C et al. Perturbed granulopoiesis in mice with a targeted mutation in the granulocyte colony- stimulating factor receptor gene associated with severe chronic neutropenia. *Blood*1998; 92:32-9.
16. L' Esperance P L, Brunning R, Deinard A S et al. Congenital neutropenia: impaired maturation with diminished stem-cell input. *New York:National Foundation- March of Dimes (pub.)* 1975;PP. 59-65.
17. Lekstrom-Himes J A, Gallin J L. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *New Eng. J. Med* 2000; 343:1703-14.
18. McLemore M L, Poursine-Laurent J, Link D C. Increased granulocyte colony-stimulating factor responsiveness but normal resting granulopoiesis in mice carrying a targeted granulocyte colony-stimulating factor receptor mutation derived from a patient with severe congenital neutropenia. *J.Clin. Invest* 1998; 102: 483-92.