

Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonları ile Başvuran Bir Kostmann Olgusu

Sinan Akbayram, Cihangir Akgün, Mustafa Özkan, İbrahim Değer, Mustafa Gündoğdu, Osman Yeşilmen, Ahmet Faik Öner

Özet

Kostmann sendromu; kemik iliğinde miyelopoezisin, promiyelosit veya miyelosit aşamasında duraklaması ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Mutlak nötrofil sayısı genellikle $200/\text{mm}^3$ altındadır. Yaşamın ilk aylarından itibaren tekrarlayan pnömoni, otitis media, gingivitis, perianal veya üriner enfeksiyonlar görülür. Daha önce fatal seyreden ve ortalama yaşam süresi 13 yıl olarak belirtilmiş olan bu hastalığın tedavisinde rekombinant insan granülosit koloni stimüle edici faktörün kullanılması ile yaşam süresi ve yaşam kalitesi belirgin olarak artmıştır. Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu olan ve mutlak nötrofil sayısı $200/\text{mm}^3$ altında olan olgumuz Kostmann sendromu tanısı aldı. Özellikle 1 yaş altında tekrarlayan enfeksiyonlar ve nötropeni tesbit edilen hastalarda nadir görülen bir hastalık olan Kostmann sendromunun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla bu vakayı sunduk.

Anahtar kelimeler: Kostmann sendromu, konjenital nötropeni, granülosit koloni stimüle edici factor.

Kostmann sendromu (KS), ilk kez İsveçli fizikçi R. Kostmann tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır. Kostmann, promiyelosit/miyelosit evrede miyelopoeziste blok gelişen ciddi nötropeni 6 hasta bildirdi (1). Bu yeni sendromu infantil genetik agranülositoz olarak isimlendirdi. Bugün bu hastalık KS veya ciddi konjenital nötropeni olarak bilinmektedir. Hansen 1977'de bu hastalığın HLA-B12 ile ilişkili olduğunu saptadı (2). KS, miyeloid serinin promiyelosit ve miyelosit evrede iken matürasyonunun durduğu hematolojik bir hastalıktır. Mutlak nötrofil sayısı genellikle $200/\text{mm}^3$ altındadır. Çeşitli mutasyonlar kemik iliğinde promiyelosit/miyelosit evresinde matürasyon duraklamasına yol açarak şiddetli nötropeniye neden olmaktadır (3). Eritropoez ve trombopoez genelde normaldir. Biz tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü olan ve takibinde KS tanısı konan 6 aylık erkek olguyu sunduk.

Olgu Sunumu

Altı aylık erkek hasta ateş, öksürük şikâyetleri ile getirildi. Öyküden aralarında ikinci derece akrabalık bulunan sağlıklı anne babanın yaşayan 5. çocuğu olduğu, 2 aylıktan itibaren toplam 4 defa 7-10 günlük sürelerle akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatarak tedavi edildiği öğrenildi. En son olarak 10 gün boyunca yatarak tedavi görmesine rağmen ateşinin düşmemesi ve diğer şikâyetlerinin gerilememesi nedeniyle hastanemize sevk edilen hasta yatırılarak tedavi altına alındı. Soygeçmişinde 4 kardeşinin sağ ve sağlıklı olduğu ve benzer şikâyetlerinin olmadığı öğrenildi. Annenin ölü doğum ve abortus öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açıktı. Soluk görünümde olup, vücut sıcaklığı 38°C , kan basıncı $100/50 \text{ mmHg}$, diğer vital bulguları normaldi. Döküntüye rastlanmadı. Vücut ağırlığı 7 kg (10-25. persentil), boyu 65cm olup (10-25. persentil), baş çevresi ise 40 cm (25-50 persentil) idi. Hastanın solunum sistemi muayenesinde sağ alt zonlarda kreptan ralleri vardı. Diğer sistemik muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin 9.2 g/dL , hematokrit %26, MCV 72 fl, lökosit sayısı $1600/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $381000/\text{mm}^3$ olup, periferik yaymasında lenfosit %85, nötrofil %5, monosit %8, eozinofil %1, bazofil %1 idi. Mutlak nötrofil sayısı $80/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Kemik

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van.

Yazışma Adresi: Dr. Sinan Akbayram

Adres: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Van.

Email: drsinanakbayram@gmail.com

Tel: 0432 2150473-6271

iliği aspirasyonunda %74 lenfosit, %15 promyelosit, %5 eozinofil, %2 nötrofil ve %2 çomak tesbit edildi. Kemik iliğini baskılayabilecek viral etkenler açısından yapılan araştırmada viral tetkik sonuçları negatif saptandı. İmmünglobulin düzeyleri yaşına göre normaldi. Bakılan kemik iliği aspirasyon materyalinde promyelosit seride belirgin artış görülürken, nötrofil düzeyinde belirgin azalma tespit edildi.

Mutlak nötrofil sayısının $80 /\text{mm}^3$ olması, kemik iliği aspirasyon materyalinde promyelosit seride belirgin artış görülürken nötrofil düzeyinde belirgin azalma olması ve ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle KS olarak kabul edildi. Olguya pnömonisi için ikili geniş spektrumlu antibiyotik ve 5 mikrogram/kg/gün dozunda granülosit koloni stimüle edici faktörün (G-CSF) başlandı. Tedavinin 5. gününde hastanın mutlak nötrofil sayısı $1800 /\text{mm}^3$ 'ye yükseldi ve ateşleri düştü. Akciğer enfeksiyonu iyileşti. Hasta halen ayaktan çocuk hematoloji polikliniğinde izlenmektedir.

Tartışma

KS'nun sıklığı $12/1.000.000$ 'dir. Kız erkek oranı eşittir. Hastalık hayatın ilk yılında omfalit, otit, pnömoni, deri ve karaciğerde apse şeklinde şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarla bulgu verir. Tedavi edilmediğinde öldürücü olan enfeksiyonlardan sıklıkla stafilokoklar, streptokoklar, gram negatif basiller ve mantarlar sorumludur (4). Yaşayan hastalarda miyelodisplastik sendrom ve/veya akut miyeloid lösemi gelişme riski çok yüksektir (5,6). KS, genetiği otozomal dominant, sporadik ve X kromozomuna bağlı bildirilmiştir (7). Bu kalımlarla ilgili sorun nötrofil elastaz 2 veya Wiskott-Aldrich sendrom genlerindedir. Otozomal resesif olan hastalarda HAX1 geni gösterilmiştir (8). Nötrofil elastazı kodlayan gen otozomal dominant kalımlıdır ve bu sıklıkla heterozigot mutasyonlarla aktarılır (9). Bununla beraber HAX1 geni homozigottur ve otozomal resesif kalımlıdır (10). Bu mutasyonlar myeloid serinin promiyelosit/miyelosit evresinde maturasyon duraklamasına yol açarak şiddetli nötropeniye sebep olmaktadır (11,12). Olgumuzda teknik nedenlerle genetik testler çalışılmadı.

Etkilenen infantların prognozu kötüdür. Destek tedavideki ilerlemeye rağmen birinci ve ikinci dekad da sıklıkla kaybedilirler. Hastaların yaklaşık % 12'sinde G-CSF reseptör mutasyonları ve % 50'sinde de monozomi 7 biçiminde sitogenetik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (13, 14).

Hastaların büyük bir çoğunluğu düşük doz G-CSF'ye yanıt vermektedir. G-CSF, miyelositlerdeki maturasyon duraklamasını düzelterek nötrofillerin sayısını artırmakta ve enfeksiyon sıklığını azaltmaktadır. G-CSF'ye yanıtsız olanlarda ise kemik iliği transplantasyonu yapılmaktadır (14,15).

Yaşamın ilk 1 yılında tekrarlayan ciddi enfeksiyonların ayırıcı tanısında bağışıklık sistemini etkileyen hastalıklar içinde nötropeni de değerlendirilmelidir. Nötropenin nedeni enfeksiyonlar, ilaçlar olabileceği gibi daha nadir görülen kronik benign, familial, otoimmün, izoimmün, neonatal, konjenital ve sıklık nötropeni durumları, Schwachman sendromu, Chediak Higashi sendromu, kıkırdak saç hipoplazisi ve glikojen depo hastalığı tip 1 de düşünülebilir. Ciddi konjenital nötropeni kemik iliğinde promiyelosit/miyelosit evrede ciddi maturasyon duraklamasına sekonder olarak gelişen ciddi nötropeni, mutlak (nötrofil sayısı $<200 /\text{mm}^3$) ve yaşamın ilk yılında ciddi bakteriyel enfeksiyonun geliştiği nadir bir hastalıktır (4,11). Son çalışmalarda HAX1 genine sahip KS'lu hastalarda epilepsi ve gelişme geriliği gibi nörolojik semptomlarla ilişkisi gösterilmiştir (16,17).

Hastalık ilerledikçe hastaların yaklaşık %12'sinde G-CSF reseptör mutasyonları ve %50'sinde monozomi 7 biçiminde sitogenetik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (18,19). Bu sitogenetik anomali, hastalarda malign transformasyon (miyelodisplastik sendrom, akut miyeloblastik lösemi) gelişmesidir. G-CSF kullanan hastaların %7-13 ünde myelodisplazi ve akut miyelositik lösemi geliştiği bilinmektedir (13). Klinisyen bu açıdan dikkatli olmalı ve hastasını yakın takip etmelidir. Ülkemizden de vaka sunumu şeklinde yayınlar vardır (20).

Olgumuz ilk kez 2 aylıkken başlayan ve 6 aylık oluncaya kadar toplam 4 kez alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastanede yatarak tedavi görmüştür. Kliniğimize başvurmadan öncesinde 10 gün alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla dış merkezde yatarak tedavi görmüştü ve tedaviye yanıt alınmayınca hastanemize sevk edilmişti. Mutlak nötrofil sayısı $80 /\text{mm}^3$ 'tü. Hastanın ayırıcı tanısında lösemiler, aplastik anemi, megaloblastik anemi, immün yetmezlik sendromları, Schwachman Diamond sendromu, siklik nötropeni, Chediak Higashi sendromu, kıkırdak saç hipoplazisi, glikojen depo hastalığı tip I düşünüldü. Yapılan kemik iliği incelemesinde lösemiler ve aplastik anemi gibi durumlar ekarte edildi. Hipersegmente nötrofillerin olmaması, vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliğinin saptanmaması nedeniyle

megaloblastik anemi tanısı düşünülmedi. Sık tekrarlayan bakteriyal enfeksiyonu olan hastanın kardeş ölüm öyküsünün olmaması ve immunglobulin değerlerinin normal olması nedeniyle immun yetmezlik sendromları ekarte edildi. Schwahman diamond sendromunun bulguları olan ekzokrin pankreas yetmezliği, boy kısalığı, gelişme geriliği, immun disfonksiyon, karaciğer hastalığı, iskelet anomalileri yoktu. Nötropeni tekrarlayan ataklar şeklinde değil de sürekli seyretmesi üzerine sıklık nötropeniden uzaklaşıldı. Hastaya KS tanısı konulduktan sonra 5 mikrogram/kg/gün G-CSF başlandı. Beşinci gün tedaviye yanıt alındı.

Sonuç olarak yaşamın ilk yılları içinde sık tekrarlayan ciddi enfeksiyonu olan çocuklarda ayırıcı tanıda KS'nun da düşünülmesi gerektiği ve mutlak nötrofil sayısının değerlendirilmesinin önemini vurgulamak amacıyla vaka sunuldu.

A Case of Kostmann Presented with Recurrent Pulmonary Infections

Abstract:

Kostmann syndrome; is a rare disease characterized by pausing of myelopoiesis at the promyelocyte and myelocyte stage. Absolute neutrophile count is usually under 200/mm³. Beginning from the first years of life; pneumonia, otitis media, gingivitis, perianal and urinary infections may be seen. Many years ago, this syndrome was fatal and mean survival time was 13 years. But since granulocyte colonystimulating factor has been used in the treatment of this syndrome; survival and life quality increased prominently. Our patient had absolute neutrophile count 200/mm³ and recurrent pulmonary infections in his history. He was diagnosed as Kostmann Syndrome. We reported this case to emphasize that the Kostmann Syndrome as a rare disease in children with recurrent infections and neutropenia especially before the first year of life.

Key words: Kostmann syndrome, congenital neutropenia, granulocyte colonystimulating factor.

Kaynaklar

1. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. Acta Pediatr Scand 1956; 45:1.
2. Hansen JA, Good RA. and Dupont B. HLA-D compatibility between parent and child: increased occurrence in severe combined immunodeficiency and other hematopoietic diseases, Transplantation. 1977; 23(4):366-74.
3. Dong F, Hoefsloot L H, Schelen A M, Broeders C A, Meijer Y, Veerman A J, et al. Identification of a nonsense mutation in the granulocyte-colony-stimulating factor receptor in severe congenital neutropenia, Proc Natl Acad Sci U S A.; 1994; 91(10):4480-4484,
4. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: Causes and consequences. Semin Hematol 2002; 39:7581.
5. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. Severe Congenital Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. Blood 2006; 107:4628-4635.
6. Rosenberg PS, Alter BP, Link DC, et al. Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. Br J Haematol 2008; 140:210-213.
7. Schaffer, A.A. & Klein, C. Genetic heterogeneity in severe congenital neutropenia: how many aberrant pathways can kill a neutrophil? Current Opinions in Allergy and Clinical Immunology, 2007; 7:481-494.
8. Smith BN, Ancliff PJ, Pizzey A, Khwaja A, Linch DC, Gale RE. Homozygous HAX1 mutations in severe congenital neutropenia patients with sporadic disease: a novel mutation in two unrelated British kindreds British Journal of Haematology, 2008;144:762-770
9. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. Blood 2000; 96:2317-2322.
10. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet 2007; 39:86-92.
11. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3th ed. New York: Churchill Livingstone Inc 2000.
12. Freedman MH, Fier C, Bolyard AA, Suarlatto D, Boxer LA, Brown S, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. Blood 2000 15; 96(2): 429-36.
13. Freedman MH, Alter BP. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias. Semin Hematol 2002; 39:128-133.
14. 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; 39:13440.
15. Hubel K, Engert A. Clinical applications of granulocyte colonystimulating factor: an update and summary. Ann Hematol 2003; 82:207-213.
16. Carlsson G, van't Hooft I, Melin M, 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.
17. Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. Blood 2008; 111:4954-4957.
18. Ancliff PJ, Gale RE, Linch DC. Neutrophil elastase mutations in congenital neutropenia.

- Hematology 2003; 8:16571.
19. Horwitz M, Benson KF, Duan Z, Person RE, Wechsler J, Williams K, et al. Role of neutrophil elastase in bone marrow failure syndromes: molecular genetic revival of the chalone hypothesis. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:4954.
 20. Çelik Y, Salihoğlu B, Hatipoğlu S, Karadağ A, Arica V. Kostmann Sendromu: Vaka Sunumu 2004; 4(4):264-266.