

Konjenital Nötropeni ve Genetik Etyolojisi

Bilge Özsait Selçuk, Uğur Özbek

İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı

ÖZET

Konjenital nötropeni, yaşamın ilk haftalarında kronik nötropeni ile ortaya çıkan genetik kökenli bir hastalıktır. Nadir hastalıklar kapsamında olan bu hastalığın seyrinde kemik iliğinde nötrofillerin azalmış üretimi veya olgun nötrofillerin perifere salınımının azalması ($<0,5 \times 10^9/l$) nedeni ile gelişen ağır bir immün yetmezlik tablosu gözlenmektedir. Konjenital nötropeni, heterojen bir grup düzensizliği kapsayan genel bir tanımlamadır. Bu düzensizliklerin bir bölümünde sadece hematolojik bulgular gözlenirken, diğer bölümünde genetik etyolojiye bağlı olarak ekstra-hematopoetik bulgular da eşlik etmektedir. Bu hastalıklar, kalıcı (ağır konjenital nötropeni) ve döngüsel nötropeni olarak tanımlanan iki grup altında incelenmektedir. Konjenital nötropeni, sorumlu olan gene bağlı olarak aile içerisinde otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı kalıtım gösterebilmekte ya da sporadik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Bu derleme kapsamında ise *ELANE*, *HAX1*, *WAS*, *G6PC3*, *GF11*, *JAGN1* ve *CSF3R* gen mutasyonlarına bağlı olarak gelişen konjenital nötropeni hastalıkları daha detaylı olarak ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Nötropeni, Genetik Heterojenite, *ELANE*, *HAX1*, *WAS*, *G6PC3*, *GF11*, *JAGN1*, *CSF3R*

SUMMARY

Congenital neutropenia is a genetic disease that manifests in the first weeks of life. This disorder is a rare severe immune deficiency condition developed due to decreased production of neutrophils in bone marrow or reduced peripheral release of neutrophils ($<0,5 \times 10^9/l$). However, congenital neutropenia is a common definition that comprises a heterogeneous group of diseases. In this group, some of the disorders manifest only hematological symptoms whereas in some other disorders accompanying extra-hematopoietic symptoms were observed that show variations depending on the genetic etiology. Briefly, these conditions are classified into two groups namely, permanent (severe congenital neutropenia) and cyclic neutropenia. Congenital neutropenia is inherited differently within the family, depending on the responsible gene such as autosomal dominant, autosomal recessive or X-related. Moreover, it can also arise from spontaneous mutations. In the scope of this review, congenital neutropenia diseases caused by *ELANE*, *HAX1*, *WAS*, *G6PC3*, *GF11*, *JAGN1* and *CSF3R* gene mutations will be described in detail.

Keywords: Congenital Neutropenia, Genetic Heterogeneity, *ELANE*, *HAX1*, *WAS*, *G6PC3*, *GF11*, *JAGN1*, *CSF3R*

Giriş:

Nötrofiller, enfeksiyona yanıt mekanizması içerisinde enfeksiyon alanına ilk ulaşan immün hücre grubu içerisinde ve patojenlere karşı savunma mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Nötrofil sayısını ve işlevini etkileyen kusurlarda sık tekrarlayan ve ölüme sonuçlanabilen enfeksiyonlar gözlenmektedir. Konjenital nötropeni, yaşamın ilk haftalarında kronik nötropeni ile ortaya çıkan genetik kökenli bir hastalıktır. Nadir hastalıklar kapsamında olan bu hastalığın seyrinde nötrofil granülositlerin eksikliği nedeni ile gelişen ağır bir immün yetmezlik tablosu gözlenmektedir.

Konjenital nötropeni ilk olarak 1950'lerde tanımlanmıştır ve takip eden yıllarda aile ağaçlarının detaylı olarak incelenmesi ve klinik araştırmaların sonuçları göz önünde bulundurularak nosolojik sınıflandırılması güncellenmiştir. Konjenital nötropeni esasında, kalıcı veya geçici, ağır veya orta şiddette nötropeni gözlenen heterojen bir grup düzensizliği kapsayan genel bir tanımlamadır. Bu düzensizliklerden bir bölümünde sadece hematolojik bulgular gözlenirken, diğer bölümünde ekstra-hematopoetik bulgular da eşlik etmektedir. Bununla beraber araştırmacıların bir bölümü immünolojik ve ekstra-hematopoetik bulgu gösteren düzensizlikleri konjenital nötropeni kapsamı içerisine dahil etmez iken, diğer bir bölümü tümünü kapsam içerisine almaktadır (1). Özet olarak, konjenital nötropeni, kalıcı (*ağır konjenital*) ve *döngüsel* nötropeni şeklinde görülen iki hastalık grubunu kapsamaktadır.

Konjenital nötropeni, sorumlu olan gene bağlı olarak aile içerisinde otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı kalıtım gösterebilmektedir. Diğer yandan, sporadik mutasyonlar sonucunda hastalığın gözlendiği oldular da bulunmaktadır. Bununla birlikte, ülkemizde olduğu gibi akraba evliliği sık olarak gözlenen coğrafyalarda Kostmann Sendromu gibi otozomal resesif geçişli hastalıklar bilinen yaygın tiplerden daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu derleme kapsamında genel olarak konjenital nötropeniye neden olan genler ele alınmıştır (Bkz. Tablo 1), diğer yandan, *ELANE*, *HAX1*, *WAS*, *G6PC3*, *GF11*, *JAGN1* ve *CSF3R* gen mutasyonlarına bağlı olarak gelişen konjenital nötropeni hastalıklarından ise daha detaylı olarak bahsedilmiştir.

Nötrofil Fizyolojisi ve Nötropeni

Granülosit olarak da isimlendirilen polimorfonükleer nötrofiller, bakteri ve mantar enfeksiyonu sonucunda gelişen bağışıklık mekanizmasında görev yapmaktadırlar. Nötrofil granülositler sitokin ve kemokin iletişimini yönlendiren çok sayıda antibakteriyel peptid salgırlar. Bu nedenle, vücut içerisindeki antibakteriyel etkinlik nötrofil sayısı ile yakından ilişkilidir ve kritik değerin altında bu etkinlik gözlenmemektedir (2). Diğer yandan, nötrofiller doku hasarına karşı ilk yanıtı veren hücre grubu arasındadırlar. Böylece, hem enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların giderilmesinde hem de iyileşme sürecinde yer alarak çift yönden etki göstermektedirler.

Nötrofiller, kemik iliğinde miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit, bant nötrofil ve segmentli nötrofil olgunlaşma evrelerini izleyerek olgunlaşırlar. Bu olgunlaşma süresi yaklaşık 10-12 gün sürmektedir (3). Olgunlaşmış nötrofiller kemik iliğinden ayrılarak kan dolaşımına geçerler. Nötrofillerin periferik kandaki yarı ömürleri yaklaşık olarak 5,4-6,7 saattir ve her saat yaklaşık olarak 6×10^7 /kg nötrofil dolaşıma salınmaktadır (4). Enfeksiyon ve sonraki inflamasyon yanıtında, kemik iliğindeki öncü hücrelerin artan çoğalması ve olgunlaşması sonucunda nötrofil üretimi ve aktivasyonu başlamaktadır. Ardından, artan bir hızla kan dolaşımına salınım gerçekleşmektedir (3). Kan dolaşımındaki mutlak nötrofil sayısının 2-12 aylık çocuklarda 2 g/L, bir yaşın üzerindeki çocuklarda 1,5 g/L'nin altında olması nötropeni olarak tanımlanmaktadır (5, 6). Diğer yandan, periferik kanda nötrofil sayısı değerlendirilirken bazı coğrafi bölgelerdeki etnik kökene bağlı olarak nötrofil sayısının değişim gösterebileceği göz önüne alınmalıdır (selim etnik nötropeni). Bu tablo özellikle Afrika ve Orta Doğu kökenli bazı toplumlarda gösterilmiştir (7).

Klinik Bulgular ve Tedavi Yaklaşımları:

Nötropeni varlığında öncelikle, hastalık tanısı konulurken edinsel nötropeni, otoimmün nedenli nötropeni ve konjenital nötropeni ayrımının doğru olarak yapılması gerekmektedir. Dolaşımdaki nötrofil sayısı, fizyolojik dalgalanmalar ve mevsime bağlı sapmalar gösterebilmektedir. Bu nedenle, nötropeni tanısı konulurken altı haftalık aralıklarla üç farklı örnekte doğrulanması önerilmektedir (8, 9).

Konjenital nötropeni seyrinde, periferik kanda nötrofilik hücre sayısının düşüklüğü, sık tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, ateş, ağız ve diş eti iltihaplanması gözlenmektedir. Periferik kandaki mutlak nötrofil sayısının düşüklüğüne göre konjenital nötropeni hafif ($1,0-1,5 \times 10^9$ /l), orta ($0,5-1,0 \times 10^9$ /l) ve ağır ($<0,5 \times 10^9$ /l) olarak sınıflanmaktadır (10). Enfeksiyon riski, hücre sayısı $0,2 \times 10^9$ /l'in altında düştüğünde daha çok yükselmektedir ve nötropeni sayısındaki düşüşün üç aydan uzun sürmesi kronik olarak nitelendirilmektedir. Uzun süren ve tedavi edilmeyen nötropeni sonucunda hastalarda invaziv bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra invaziv mantar enfeksiyonlarına da yatkınlık gözlenmektedir. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonların öncelikli olarak gözleendiği bölgeler çeşitlilik göstermektedir. En sık gözlenen yerler deri ve mukoza,

kulak-burun-boğaz bölgesi ve akciğerlerdir. İki yaşından sonra ağız ve erozyonlu, hemorajik ve ağırlı dişeti hastalıkları oldukça sık olarak gözlenmektedir (11). Bazı durumlarda, abdominal ağrı ve diareye neden olan yaygın gastrointestinal lezyonlar mevcuttur.

Konjenital nötropeniye neden olan gen mutasyonları sonucunda, promiyelosit evrede farklılaşmada blok meydana gelmektedir. Kemik iliği yaymalarında promiyelositler gözlenirken karakteristik olarak nötrofil granülositlerinde olgunlaşma evresinde duraklama izlenmektedir (miyeloid maturasyon duraklaması) (7). Bununla beraber, genetik etyolojiye bağlı olarak hastalarda konjenital nötropeni eşliğinde çok çeşitli ekstra-hematopoetik bulgular gözlenebilmektedir. Hastalığın sınıflandırılması, Tablo 1'de özetlendiği üzere, eşlik eden bu bulgulara dayanarak yapılmaktadır (1).

Konjenital nötropenin bir alt grubu olan ağır konjenital nötropenide yaygın bakteriyel ve mantar enfeksiyonu, genellikle $0,2 \times 10^9$ /l'nin altında gözlenen nötropeni, monositoz, hipergammaglobulinemi, kronik enfeksiyona bağlı olarak gelişen anemi ve granülositik hücrelerde promiyelositik evrede maturasyon duraklaması gözlenmektedir. Genellikle 6 aydan önce tanı konulmaktadır. Tedavi olarak, hastalarda aktif enfeksiyonların kontrol edilebilmesi için ve de uzun dönemli tedavi amacı ile yüksek dozlarda G-CSF uygulanmaktadır. Diğer yandan, konjenital nötropenin bu tipinde lösemi gelişme riski oldukça yüksektir.

Konjenital nötropenin ikinci alt grubu olan *döngüsel nötropeni*, nötrofil sayısında genelde 21 gün olan döngüsel bir değişim olması ile tanımlanır. Bu süre içerisinde, nötrofil sayısı neredeyse normal değerler ise tamamen gözlenmediği durumlar arasında değişim göstermektedir. Bu döngüye, monosit sayısı nötrofil sayısına ters ilişkili şekilde eşlik etmektedir. Kemik iliğindeki hücre dağılımı özellikle granülositik hücre olgunlaşması döngüsüne göre değişim göstermektedir. Klinik bulgularda daha sık olarak tekrarlayan akut ağız ve dişeti hastalıkları gözlenmektedir. Ağır konjenital nötropeniye göre daha hafif seyretmekte ve genel olarak 2 yaş ya da daha sonrasında tanı konulmaktadır. Diğer yandan, siklik nötropeni hastalarının 20 yaşına kadar en az bir kere hayati tehlike arz eden ağır enfeksiyon geçirme riski bulunmaktadır. Bu açıdan konjenital nötropeni ile benzerlik göstermektedir. Bu tip nötropeni otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır

Ağır kronik nötropenide temel olarak enfeksiyondan korunma amaçlanmaktadır. Konjenital nötropeni tanısı konulan hastaların %90'ından çoğu rekombinat granülosit koloni uyarıcı faktör (rhG-CSF) ile tedaviye yanıt vermektedir (12). Bu uygulama sonucunda, nötrofil sayıları yükselmekte ve enfeksiyonların sıklığında ve ağırlığında azalma gözlenmektedir (13). Bununla beraber, enfeksiyon sonucu komplikasyon gözlenme riski ve miyelodisplastik sendrom (MDS) veya akut miyeloid lösemi (AML) gibi klonal hematopoetik düzensizlik gelişme riski devam etmektedir (14). On beş yıllık takipli olgularda yapılan

değerlendirmede AML/MDS gelişim riskinin kümülatif insidansının %22 olduğu gözlenmiştir (15). Diğer yandan, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) reseptöründe kusur sonucunda gelişen ağır konjenital nötropeni gibi düzensizliklerde rhG-CSF (insan rekombinant G-CSF) tedavisine yanıt alınmamaktadır (16). Ek olarak, bazı sendromlarda (örn, *JAGNI* mutasyonları sonucunda gelişen konjenital nötropenide (*SCN6*)) rhG-CSF tedavisine düşük yanıt alınmaktadır (17). Ağır konjenital nötropeniye hematolojik malignitelerin ile eşlik ettiği durumlarda hastalarda hemapoetik kök hücre transplantasyonu uygulanabilmektedir.

Konjenital Nötropeni ile İlişkili Genler:

Konjenital nötropeni açısından fikir birliğine varılmış ortak bir sınıflama bulunmamaktadır. Bu nedenden dolayı farklı tipler arasındaki ayrımın yapılması açısından genotip bilgisi destekleyici olmaktadır (1). Konjenital nötropeni genetik heterojenite gösteren bir düzensizliktir ve yapılan çalışmalar arttıkça ilişkilendirilen genlerin sayısı da artmaktadır. Bununla beraber, monogenik kalıtımı olan bu düzensizlikte, konjenital nötropeniye neden olan esas genetik mutasyona eşlik eden ikinci bir mutasyonun hastalığın fenotipinin ciddileşmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (18). Diğer yandan, hastalığın prevalansı toplumda gözlenen kurucu mutasyonların varlığına ya da akraba evliliğinin sıklığına bağlı etkenler nedeni ile toplumlar arasında farklılık göstermektedir (bkz. Tablo 2). Tablo 1’de hastalık ile ilişkilendirilen genler ve klinik bulgular özetlenmiştir. Diğer yandan, derleme kapsamında yer alan genlerin hangi mekanizmalar üzerinden konjenital nötropeniye neden olduğu Şekil 1’de şematik olarak özetlenmiştir.

***ELANE* geni:**

ELANE geni, nötrofil kaynaklı ekspresyonu olan elastaz proteinini kodlamakta ve sadece olgun miyelomonositik hücreler ve bu hücrelere dönüşecek olan öncü hücrelerde ekspresyon olmaktadır. Bir serin proteaz olan nötrofil elastaz temel olarak konakçı savunmasında rol almaktadır. Bununla beraber, doku yeniden modellenmesi ve lokal inflamasyon yanıt mekanizmalarında da görev almaktadır (19). Azurofilik granüllerde aktif proteaz olarak depolanan nötrofil elastaz, inflamasyon uyarısı ile salınarak ekstrasellüler maktriks proteinlerinin parçalanmasına neden olmaktadır. Mutasyonlar genel olarak protein katlanmasında kusur ve sitoplazmik protein birikimi ile sonuçlanmaktadır (20). *ELANE* mutasyonlarının hücre içi trafikten sorumlu olan AP3 proteinini inhibe ettiği ve bu yol ile endoplazmik retikulum stresinin uyarıldığı belirtilmektedir (20, 21).

Konjenital nötropeni hastalarının yaklaşık olarak %40-55’inde gözlenen *ELANE* mutasyonları, en sık karşılaşılan konjenital nötropeni nedeni olarak tanımlanmıştır (22, 23). *ELANE* geninde İnsan Gen Mutasyon Bilgi-bankasında (HGMD; 24)’de kayıtlı ve hastalık ile ilişkili 199 mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlardan 167’si konjenital nötropeni (*SCN1*), 26’sı ise dögüsel nötropeni ile ilişkilendirilmiştir. Bununla beraber, kesin bir genotip-fenotip ilişkili bulunmamakta ve aynı

mutasyonlar her iki tipte de gözlenebilmektedir (24). *ELANE* mutasyonları enfeksiyon sonucu gelişen ciddi komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyonlardan özellikle, G185R (p.Gly214Arg) mutasyonunun çok ağır fenotipler ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (25). Diğer yandan, *ELANE* gen mutasyonlarında ekstra-hematopoetik bulgular gözlenmemektedir (22).

Gen mutasyonları aile içerisinde otozomal dominant olarak geçiş gözlenmektedir. Bununla birlikte, gonadal mosaisizmin gözlemlendiği olgular da rapor edilmiştir (26).

***HAXI* geni:**

HAXI geni, Src ailesi tirozin kinazların substratı olan bir proteini (hematopoetik hücreye özgü LYN substratı 1 (HCLS1)) ilişkili protein X-1) kodlamaktadır. Yakın zamana kadar bu gen ürününün esas olarak mitokondride lokalize olduğu düşünülmekle beraber son yıllarda yapılan çalışmalar nükleer zar, endoplazmik retikulum gibi farklı organellerde de konumlanan bir hücre içi protein olduğunu işaret etmektedir (27). *HAXI* proteini hücre canlılığının devam ettirilmesinde önemli olan çeşitli mekanizmalarda rol almaktadır. Örneğin, mitokondri iç membran potansiyelinin karalılığının sağlanmasında, sinyal transdüksiyonu ve hücre iskeletinin kontrolünde görev almaktadır. *HAXI*’in miyeoloid hücre homeostazında rol alan ana düzenleyici olduğu ve nötrofil gelişiminde apoptozun kontrol edilmesi açısından önemi olduğu vurgulanmaktadır (28). *HAXI* mutasyonu sonucunda hematopoetik hücrelerde *HAXI* protein ekspresyonu gerçekleşmemektedir. Homozigot mutasyon taşıyan hastaların nötrofilleri ve fibroblastları apoptotik uyarılara karşı aşırı duyarlılık göstermektedir. Diğer yandan, genin farklı izoformları kodlayan iki farklı transkript varyantı bulunmaktadır. Bu izoformlardan, 2. eksonun bir bölümünün kırıldığı izoform B’nin nöronal hücrelerde tercihli olarak ekspresyon edildiği belirtilmektedir. İzofom A’yı etkileyen mutasyonların varlığında konjenital nötropeni ile sınırlı bir fenotipin gözlemlendiği, hem izoform A hem de izoform B’yi etkileyen mutasyonlarda ise nörolojik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni (*SCN3*) geliştiği tespit edilmiştir (29, 30).

Konjenital nötropeni içerisinde *HAXI* mutasyonlarının dünyadaki genel sıklığı net olarak bilinmemekle beraber *ELANE* mutasyonları ile karşılaştırıldığında bazı coğrafyaların dışında kalan bölgelerde sıklığının çok daha düşük olduğu gözlenmiştir (1). Diğer yandan, otozomal resesif geçişli olan bu hastalığın sıklığı, ülkemizde olduğu gibi akraba evliliği sık olarak gözlenen toplumlarda daha yüksektir. *HAXI* geninde HGMD’de (24) kayıtlı ve hastalık ile ilişkili 19 mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlardan 16’sı Kostmann Sendromu, 3’ü ise nörolojik bulguların eşlik ettiği ağır konjenital nötropeni ile ilişkilendirilmiştir (24).

Bu genin mutasyonuna bağlı olarak gelişen hastalık ilk olarak 1950’li yıllarda İsveç’in kuzey bölgesinde, akraba evliliğinin de gözlemlendiği izole bir coğrafi alanda Kostmann

tarafından tanımlanmış (31) ve takiben Kostmann Sendromu olarak isimlendirilmiştir. İlerleyen yıllarda, ikisi akraba evliliği içeren üç Kürt kökenli ailede bu sendroma neden olan farklı HAX1 mutasyonları tanımlanmıştır. Hastalarda ağır nötropeni, monositoz, reaktif eosinofili ve 1 yaş öncesinde bakteriyel enfeksiyona karşı kuvvetli eğilim tanımlanmaktadır. Ek olarak, ilerleyen yaş ile mental retardasyon ve nöbetlerin eşlik ettiği nörolojik bulgular gözlenmektedir. Bununla birlikte, nörolojik bulguların ağırlığı mutasyonun tipine göre değişim göstermektedir (29).

GFII geni:

GFII geni, transkripsiyonel baskılayıcı olarak görev yapan ve T-hücre farklılaşmasının da dahil olduğu çeşitli gelişimsel süreçlerde rol alan bir proteini kodlamaktadır. *GFL1* proteini, hedef genin promotörünün histon modifikasyonu aracılığı ile sessizleştirilmesinde işlev gören yapı içerisinde yer almaktadır. Gen içerisinde çok sayıda alternatif kırılma bölgesi bulunmaktadır.

Genin mutasyonu sonucunda, ağır konjenital nötropeni (*SCN2*) ve yetişkinlerde gözlenen non-immün kronik idiyopatik nötropeni (OMIM: 607847) gözlenmektedir. Oldukça nadir olan bu heterojen hematopoetik düzensizliklerde, enfeksiyon ve lösemiye eğilim görülmektedir. Hastalık ile ilişkili olarak, N382S mutasyonu ve daha hafif fenotip bulguları olan K403R mutasyonu tanımlanmıştır (32). N382S mutasyonu taşıyan iki çocukta nötrofil sayısının sıfıra yakın olduğu ve tekrarlayan pnömoni hikayesinin olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan, bu hastalarda yapılan analizlerde *ELANE* genin promiyelositlerde eksprese olduğu ancak, farklılaşmış granülositlerde ekspresyonunun olmadığı gözlenmiştir (32). Bununla birlikte, *GFII* mutasyonlarında *ELANE* geninin nötrofillerde aşırı ekspresyonuna ve takiben hücre içi bölümlerde birikimine neden olduğu belirtilmektedir (32).

G6PC3 geni:

Bu gen glukoz-6-fozfataz (G6P) enziminin katalitik alt-birimini kodlamaktadır. Endoplazmik retikulumda konumlanan G6P, glukoz-6-fosfatın glikoz ve fosfata hidrolizini katalize etmektedir. G6P ailesi içerisinde G6PC1, G6PC2 ve G6PC3 proteinlerin yer almaktadır ve *G6PC3* mutasyonları ağır konjenital nötropeni ile ilişkilendirilmiştir. *G6PC3* geninin mutasyonunda periferik nötrofillerde oksidatif etkinliğin normal olmasına rağmen endoplazmik retikulum stresi üzerinden apoptoza eğilimin arttığı gözlenmiştir (33).

G6PC3 mutasyonları sonucunda gelişen ağır konjenital nötropeni (*SCN4*)’de enfeksiyona yatkınlık, yüzeysel venlerde atipik olarak görünürlük, ürogenital malformasyonlar, yapısal kalp bozuklukları ve bazı hastalarda da normal histolojik bulguları olan miyopatik sendrom gözlenmektedir. Hastalıkla ilişkili olarak homozigot ve kom-pound heterozigot mutasyonlar tanımlanmıştır (33). Diğer yandan, gen içerisinde mutasyonların karboksi-ucunu kodlayan 1. ekzon ve azot-ucunu kodlayan 6. ekzonda yoğunlaştığı gözlenmiştir. Ancak, çok az sayıda hastada

analiz yapılabilmüş olması net bir genotip-fenotip ilişkisinin kurulması açısından engel oluşturmaktadır (34).

WAS geni:

Wiskott-Aldrich Sendromu ailesine ait proteinler benzer domain yapısına sahiptirler ve hücre yüzey reseptörlerinden gelen sinyal transdüksiyonunun aktin hücre iskeletine iletiminde görev yapmaktadırlar. *WAS* gen ürünü, özellikle hematopoetik hücrelerde eksprese olan sitoplazmik bir proteindir. *WAS* geninin mutasyonu sonucunda hücre iskeleti ve sinyal iletiminde kusur ortaya çıkmaktadır.

WAS geninde meydana gelen mutasyonlar etkiledikleri proteinlerin işlevine göre farklı fenotipe neden olabilmekte ve sonuçta Wiskott-Aldrich Sendromu (*WAS*, OMIM:301000) veya ağır konjenital nötropeni (*SCNX*) gözlenebilmektedir. Bu iki hastalığın bulguları birbirinden farklılık göstermektedir (1). Konjenital nötropeni, fonksiyon kazanımına neden olan mutasyonlar sonucunda gözlenmektedir. Bu mutasyonların varlığında *WAS* proteinin etkinliğinde artış olmakta buna bağlı olarak da hücre içi aktin polimerizasyonunda yoğunlaşma olmaktadır. Hücre sinyal iletimi, hücre içi vesikül taşınması ve hücre morfolojisi ağır olarak etkilenmekte (35) ve apoptoza eğilimde artış olmaktadır (36).

Konjenital nötropeniye dair bulgular enfeksiyon ve hematolojik özellikleri açısından *ELANE* geni mutasyonları sonucunda gelişen konjenital nötropeni ile benzerlik göstermektedir. Ek olarak, immün disregülasyon, monositopeni ve mikrotrombositopeni gözlenebilmektedir.

JAGNI geni:

Drosophila melanogaster Jagunal gen homologu olan *JAGNI* geni, endoplazmik retikulumda işlev gören bir transmembran proteinini kodlamaktadır. *Drosophila*’da oogenez sürecinde endoplazmik retikulumun subkortikal bölgede kümelenmesini düzenleyen yolak içerisinde yer almaktadır (37). İnsanlarda endoplazmik retikulumda erken sekretuar evrede görev alan bu protein, nötrofil farklılaşmasının ve canlılığının sürdürülmesi açısından önem taşıdığı belirlenmiştir (17).

Konjenital nötropeni ile yakın zamanda ilişkilendirilen *JAGNI* mutasyonlarında, hastalarda, erken çocukluk döneminde tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (üst ve alt solunum yolları enfeksiyonları ve deri enfeksiyonları) gözlenmektedir. Bu bulgulara ek olarak, pankreas, kemik ve dişlerde anomali gözlenebilmektedir. Ancak, hastalığın ciddiyeti mutasyonu taşıyan aile içi bireylerde farklılık gösterebilmektedir. Yapılan elektron mikroskopisi çalışmalarında nötrofillerde endoplazmik retikulum stresi ile ilişkili bulgular tespit edilmiştir (17).

CSF3R geni:

Bu gen tarafından kodlanan protein, koloni uyarıcı faktör 3 (*CSF3*) reseptörünü kodlamaktadır. *CSF3*, endotoksin uyarısı üzerine makrofajlar tarafından salgılanan ve granülositlerin işlevini, farklılaşmasını ve üretimini kontrol eden bir sitokindir.

CSF3 reseptörü (CSF3R), aynı zamanda yüzey adhezyonu ve tanınması süreçlerinde de rol almaktadır. *CSF3R* geni öncül ve olgun nötrofillerin yanı sıra plasental hücreler, endotelial hücreler ve çeşitli karsinoma hücre hatlarında da ekspresyon gösterilmiştir. Genin alternatif kırılma varyantları tanımlanmıştır.

Konjenital nötrojeni hastalarında yapılan çalışmalarda, hastaların bir bölümünde G-CSFR mutasyonu olduğu tespit edilmiştir. Ancak, bu mutasyonların sıklıkla *ELANE* gibi diğer genlerde tespit edilen mutasyonlara eşlik ettiği belirlenmiştir (38).

Diğer yandan, *CSF3R* geninin aktivasyon kazanımına neden olan T617N mutasyonunda ise otozomal dominant geçişli nötrofili (OMIM:162830; 39) geliştiği bildirilmiştir.

Farklı Coğrafyalarda Konjenital Nötrojeni ile İlişkili Mutasyonlar:

Konjenital nötrojeniye neden olan mutasyonların yer aldığı bazı genler toplumlar arası dağılım gösterse de bazı gen mutasyonları belirli coğrafyalarda ve toplumlarda yoğunlaşmaktadır. Örneğin, *HAX1*'de homozigot ya da kompozit heterozigot mutasyonlar sonucunda gözlenen Kostmann sendromu İsveç, İran (40) Kürt ve Türk toplumlarında sık olarak gözlenmektedir. Diğer yandan, yakın coğrafyada bulunan İsrailde *HAX1* gen mutasyonları hiç gözlenmezken, konjenital nötrojeni hastalarının %25'i homozigot *G6PC3* gen mutasyonu taşımaktadır (41). *G6PC3* geninin homozigot mutasyonunda akraba evliliği olan büyük bir Türk ailesinde ve ilişkili olmayan başka bir Türk çocukta otozomal resesif geçişli *SCN4* tanımlanmıştır (33). Diğer yandan, *G6PC3* gen mutasyonları Arami, Pers, Arap ve Fransız toplumlarında da gösterilmiştir (33). Bu dağılımlar genel olarak etnik farklılık ve akraba evliliği ile açıklanmaktadır. Türklerde tanımlanmış olan bazı mutasyonlar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Konjenital Nötrojenide Aileye Yaklaşım:

Konjenital nötrojeni heterojen bir genetik yapıya sahip olduğu için öncelikle tanımlanabiliyorsa, sorumlu olan gen mutasyonunun belirlenmesi gerekmektedir. Hastalık ile ilişkilendirilmiş mutasyonların tespit edilmesi durumunda ailedeki geçişin görülebilmesi ve diğer bireylerde erken tanı yapılabilmesi amacı ile daha genç veya daha büyük tüm risk altındaki kardeşlerinin taranması önerilmektedir. Bu şekilde henüz tespit edilememiş ya da tanısı konulamamış olan çocukların, erken tanısı ile tedaviden en erken evrede yararlanmaları hedeflenmektedir.

Eğer sorumlu olan gen mutasyonu biliniyorsa, konjenital nötrojeni için aile isteği doğrultusunda prenatal tanı ya da preimplantasyon genetik tanı (PGD) uygulanabilmektedir. Konjenital nötrojeni için prenatal tanının ilk olarak 1983'de uygulandığı bildirilmiştir (42). İlerleyen yıllarda kongenital disgranülopoetik nötrojeni olarak tanımlanan hastalık için prenatal tanı uygulanmış (42) ve sağlıklı doğumlar elde edilmiştir.

Bu olgularda, analizler doğrudan gen mutasyonunun analizi ya da HLA tiplemesi aracılığı ile uygulanmıştır (26, 43). Benzer şekilde, *ELANE* geni kırılma bölgesini içeren (IVS4+5G>A) mutasyonu için paternal mozaikizm olan başka bir aile için preimplantasyon genetik tanı uygulanmıştır. Bu ailede paternal mozaikizm tespit edilmiştir ve spesifik gen mutasyonu, çevreleyen bölgelerdeki polimorfik belirteçler ve ayrıca HLA tiplemesini içeren bir tek hücre nested multipleks PCR yöntemi kullanılarak analiz yapılmıştır. Ancak uygulanan üç PGD siklusunda da gebelik elde edilememiştir (43).

Sonuç:

Konjenital nötrojeninin nadir görülen bir hastalık olması ve az sayıda toplumsal resmi kayıt olması nedeni ile tüm hastalar ve hastalık seyri bir bütün olarak takip edilememektedir. Diğer yandan, hastalıkla ilişkilendirilmiş olan genlerin fazla sayıda olması konjenital nötrojeninin patogeneziinde yer alan yolların çeşitliliğini vurgulamaktadır. Hastalık patogenezi içerisinde, transkripsiyonel düzenleme, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ve hücre içi taşıma sistemlerinin düzenlenmesindeki hatalar, endoplazmik retikulum stresi, mitokondri iç membran potansiyelinin kararsızlığı ve enerji metabolizmasındaki kusurların dahil olduğu karmaşık bir ağ bulunmaktadır (7,10).

Konjenital nötrojeniye neden olan mutasyonların yer aldığı bazı genler toplumlararası dağılım gösterse de bazı gen mutasyonları belirli coğrafyalarda ve toplumlarda yoğunlaşmaktadır. Özellikle, ülkemizdeki gibi akraba evliliğinin sık olarak gözlemlendiği bölgelerde *HAX1* gen mutasyonları nedeniyle gelişen konjenital nötrojeni gibi otozomal resesif geçişli hastalıkların sıklığında artış gözlenmektedir. Ancak, yine de olguların, %30-50'sinde konjenital nötrojeniye neden olan genetik neden açıklanamadan kalmaktadır (44).

Sonuç olarak, konjenital nötrojeniye neden olan gen mutasyonları oldukça çeşitlilik göstermekte ve temel olarak nötrofillerin kemik iliğindeki maturasyonunu ve perifere salınımını etkilemektedir. Diğer nadir hastalıklarda olduğu gibi, populasyon çalışmalarının yürütülmesi ve bu çalışmaların sonuçlarının diğer toplumlarla karşılaştırılarak ele alınması önem taşımaktadır.

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 May 19;6:26.
2. Li Y, Karlin A, Loike JD, Silverstein SC: Determination of the critical concentration of neutrophils required to block bacterial growth in tissues. *J Exp Med* 2004, 200:613-622.
3. Bouma G, Ancliff PJ, Thrasher AJ, Burns SO. Recent advances in the understanding of genetic defects of neutrophil number and function. *Br J Haematol.* 2010;151(4):312-26.
4. Cartwright GE, Athens JW, Wintrobe MM: The kinetics of granulopoiesis in normal man. *Blood* 1964;24:780-803.
5. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R: The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979, 95:89-98
6. Schelonka RL, Yoder BA, Hall RB, Trippett TM, Louder DS, Hickman JR, Guerra CG: Differentiation of segmented and band neutrophils during the early newborn period. *J Pediatr* 1995, 127:298-300
7. Klein C. Genetic defects in severe congenital neutropenia: emerging insights into life and death of human neutrophil granulocytes. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:399-413.
8. Mackey MC: Cell kinetic status of haematopoietic stem cells. *Cell Prolif* 2001, 34:71-83.
9. Smaaland R, Sothorn RB, Laerum OD, Abrahamsen JF: Rhythms in human bone marrow and blood cells. *Chronobiol Int* 2002, 19:101-127.
10. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013 Dec;13(6):596-606.
11. Kalkwarf KL, Gutz DP: Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia. *Pediatr Dent* 1981, 3:189-195.
12. Dale, D.C., Bonilla, M.A., Davis, M.W., Nakanishi, A.M., Hammond, W.P., Kurtzberg, J., Wang, W., Jakubowski, A., Winton, E., Lalezari, P. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood*, 1993;81,2496-2502.
13. Bonilla MA, Gillio AP, Ruggeiro M, et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 1989;320:1574-80.
14. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628-35.
15. Rosenberg, P.S., Zeidler, C., Bolyard, A.A., Alter, B.P., Bonilla, M.A., Boxer, L.A., Dror, Y., Kinsey, S., Link, D.C., Newburger, P.E., Shimamura, A., Welte, K. & Dale, D.C. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *British Journal of Haematology*, 2010;150, 196-199.
16. Druhan LJ, Ai J, Massullo P, Kindwall-Keller T, Ranalli MA, Avalos BR. Novel mechanism of G-CSF refractoriness in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 2005;105:584-591.
17. Boztug K, Järvinen PM, Salzer E, Racek T, Mönch S, Garncarz W, Gertz EM, Schäffer AA, Antonopoulos A, Haslam SM, Schieck L, Puchařka J, Diestelhorst J, Appaswamy G, Lescoeur B, Giambruno R, Bigenzahn JW, Elling U, Pfeifer D, Conde CD, Albert MH, Welte K, Brandes G, Sherkat R, van der Werff ten Bosch J, Rezaei N, Etzioni A, Bellanné-Chantelot C, Superti-Furga G, Penninger JM, Bennett KL, von Blume J, Dell A, Donadieu J, Klein C. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat Genet.* 2014;46:1021-7.
18. Germeshausen, M., Zeidler, C., Stuhmann, M., Lanciotti, M., Ballmaier, M. & Welte, K. Digenic mutations in severe congenital neutropenia. *Haematologica*, 2010;95, 1207-1210.
19. Chua, F., Laurent, G. J. Neutrophil elastase: mediator of extracellular matrix destruction and accumulation. *Proc. Am. Thoracic Soc.* 3: 424-427, 2006.
20. Kollner I, Sodeik B, Schreek S, Heyn H, von NN, Germeshausen M, Zeidler C, Kruger M, Schlegelberger B, Welte K, et al: Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood* 2006, 108:493-500.
21. Grenda DS, Murakami M, Ghatak J, Xia J, Boxer LA, Dale D, Dinuer MC, Link DC. Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. *Blood* 2007; 110:4179-4187.
22. Bellanné-Chantelot C1, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vaury C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, Chomienne C, Donadieu J. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood* 2004, 103:4119-4125.
23. Xia J, Bolyard AA, Rodger E, Stein S, Aprikyan AA, Dale DC, Link DC: Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br*

24. HGMD, <http://www.hgmd.cf.ac.uk>, Son güncelleme: HGMD 2015.1 Release Son erişim: 29.06.2015)

25. Massullo P, Druhan LJ, Bunnell BA, Hunter MG, Robinson JM, Marsh CB, Avalos BR. Aberrant subcellular targeting of the G185R neutrophil elastase mutant associated with severe congenital neutropenia induces premature apoptosis of differentiating promyelocytes. *Blood* 2005;105:3397-3404.

26. Ancliff, P. J., Gale, R. E., Watts, M. J., Liesner, R., Hann, I. M., Strobel, S., Linch, D. C. Paternal mosaicism proves the pathogenic nature of mutations in neutrophil elastase in severe congenital neutropenia. *Blood* 2002;100: 707-709.

27. Suzuki Y, Demoliere C, Kitamura D, Takeshita H, Deuschle U, Watanabe T. HAX-1, a novel intracellular protein, localized on mitochondria, directly associates with HS1, a substrate of Src family tyrosine kinases. *J. Immunol.* 1997;158:2736-44

28. Klein, C., Grudzien, M., Appaswamy, G., Germeshausen, M., Sandrock, I., Schaffer, A. A., Rathinam, C., Boztug, K., Schwinzer, B., Rezaei, N., Bohn, G., Melin, M., Carlsson, G., Fadeel, B., Dahl, N., Palmblad, J., Henter, J.-I., Zeidler, C., Grimbacher, B., Welte, K. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nature Genet.* 2007;39:86-92.

29. Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, Abdollahpour H, Yetgin S, et al.. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 2008;111:4954-57

30. Carlsson G, van't Hooft I, Melin M, Entesarian M, Laurencikas E, et al. 2008. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J. Intern. Med.* 264:388-400

31. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* 1956; 45:1-78.

32. Person RE, Li FQ, Duan Z, Benson KF, Wechsler J, Papadaki HA, Eliopoulos G, Kaufman C, Bertolone SJ, Nakamoto B, Papayannopoulou T, Grimes HL, Horwitz M. Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet.* 2003 Jul;34(3):308-12.

33. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schäffer AA, Salzer U, Diestelhorst J, Germeshausen M, Brandes G, Lee-Gossler J, Noyan F, Gatzke AK, Minkov M, Greil J, Kratz C, Petropoulou T, Pellier I, Bellanné-Chantelot C, Rezaei N, Mönkemöller K, Irani-Hakimeh N, Bakker H, Gerardy-Schahn R, Zeidler C, Grimbacher B, Welte K, Klein C. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in

G6PC3. *New Eng. J. Med.* 2009;360:32-43.

34. Boztug K, Rosenberg PS, Dorda M, Banka S, Moulton T, Curtin J, Rezaei N, Corns J, Innis JW, Avci Z, Tran HC, Pellier I, Pierani P, Fruge R, Parvaneh N, Mamishi S, Mody R, Darbyshire P, Motwani J, Murray J, Buchanan GR, Newman WG, Alter BP, Boxer LA, Donadieu J, Welte K, Klein C. Extended spectrum of human glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 deficiency: novel genotypes and phenotypic variability in severe congenital neutropenia. *J Pediatr* 2012; 160:679-683; e2.

35. Thrasher AJ, Burns SO. WASP: a key immunological multitasker. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:182-192.

36. Ancliff PJ, Blundell MP, Cory GO, Calle Y, Worth A, Kempinski H, Burns S, Jones GE, Sinclair J, Kinnon C, Hann IM, Gale RE, Linch DC, Thrasher AJ. Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. *Blood* 2006;108:2182-89.

37. Lee, S., Cooley, L. Jagunal is required for reorganizing the endoplasmic reticulum during Drosophila oogenesis. *J. Cell Biol.* 2007;176, 941-952.

38. Dale, D. C., Person, R. E., Bolyard, A. A., Aprikyan, A. G., Bos, C., Bonilla, M. A., Boxer, L. A., Kannourakis, G., Zeidler, C., Welte, K., Benson, K. F., Horwitz, M. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96: 2317-2322.

39. Plo, I., Zhang, Y., Le Couedic, J.-P., Nakatake, M., Boulet, J.-M., Itaya, M., Smith, S. O., Debili, N., Constantinescu, S. N., Vainchenker, W., Louache, F., de Botton, S. An activating mutation in the CSF3R gene induces a hereditary chronic neutrophilia. *J. Exp. Med.* 2009;206: 1701-1707.)

40. Alizadeh Z, Fazlollahi MR, Houshmand M, Maddah M, Chavoshzadeh Z, Hamidieh AA, Shamsian BS, Eshghi P, Bolandghamat Pour S, Sadaaie Jahromi H, Mansouri M, Movahedi M, Nayeypour M, Pourpak Z, Moin M. Different pattern of gene mutations in Iranian patients with severe congenital neutropenia (including 2 new mutations). *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2013 Mar;12(1):86-92.

41. Lebel A, Yacobovich J, Krasnov T, Koren A, Levin C, Kaplinsky C, Ravel-Vilk S, Laor R, Attias D, Ben Barak A, Shtager D, Stein J, Kuperman A, Miskin H, Dgany O, Giri N, Alter BP, Tamary H. Genetic analysis and clinical picture of severe congenital neutropenia in Israel. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jan;62(1):103-8.

42. Koren, A., Cohen, H., Shneyour, I., Shalev, E. Prenatal diagnosis of congenital dysgranulopoietic neutropenia. *Brit. J. Haemat.* 88: 207-208, 1994. Note: Erratum: *Brit. J. Haemat.* 1995;89:430.

43. Malcov M, Reches A, Ben-Yosef D, Cohen T, Amit A, Dgany O, Tamary H, Yaron Y. Resolving a genetic paradox throughout preimplantation genetic diagnosis for autosomal dominant severe congenital neutropenia. *Prenat Diagn*. 2010 Mar;30(3):207-11.
44. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanne-Chantelot C. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27:1–17; vii.
45. Devriendt, K., Kim, A. S., Mathijs, G., Frints, S. G. M., Schwartz, M., Van den Oord, J. J., Verhoef, G. E. G., Boogaerts, M. A., Fryns, J.-P., You, D., Rosen, M. K., Vandenberghe, P. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nature Genet*. 2001;27: 313-317.
46. Vilboux T, Lev A, Malicdan MC, et al. A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutations in VPS45. *N Engl J Med* 2013; 369:54–65
47. Stepensky, P., Saada, A., Cowan, M., Tabib, A., Fischer, U., Berkun, Y., Saleh, H., Simanovsky, N., Kogot-Levin, A., Weintraub, M., Ganaiem, H., Shaag, A., Zenvirt, S., Borkhardt, A., Elpeleg, O., Bryant, N. J., Mevorach, D. The Thr224Asn mutation in the VPS45 gene is associated with the congenital neutropenia and primary myelofibrosis of infancy. *Blood* 2013;121: 5078-5087.
48. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, Rommens JM. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003, 33:97-101.
49. Kolehmainen, J., Black, G. C. M., Saarinen, A., Chandler, K., Clayton-Smith, J., Traskelin, A.-L., Perveen, R., Kivitie-Kallio, S., Norio, R., Warburg, M., Fryns, J.-P., de la Chapelle, A., Lehesjoki, A.-E. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am. J. Hum. Genet*. 2003;72:1359-1369.
50. Angaroni CJ, Labrune P, Petit F, Sastre D, Capra AE, Dodelson de Kremer R, Argaraña CE. Glycogen storage disease type Ib without neutropenia generated by a novel splice-site mutation in the glucose-6-phosphate translocase gene. *Mol Genet Metab*. 2006;88(1):96-9.
51. Hernandez, P. A., Gorlin, R. J., Lukens, J. N., Taniuchi, S., Bohinjec, J., Francois, F., Klotman, M. E., Diaz, G. A. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nature Genet*. 2003;34:70-74.
52. Johnston J, Kelley RI, Feigenbaum A, Cox GF, Iyer GS, Funanage VL, Proujansky R. Mutation characterization and genotype-phenotype correlation in Barth syndrome. *Am J Hum Genet*. 1997 Nov;61(5):1053-8.
53. Dell'Angelica, E. C., Shotelersuk, V., Aguilar, R. C., Gahl, W. A., Bonifacio, J. S. Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta-3A subunit of the AP-3 adaptor. *Molec. Cell* 3: 11-21, 1999.
54. Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou M, Atarod L, Ghazi BM, Isaeian A, Mahmoudi M, et al: Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol* 2006, 26:519-532
55. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol* 2010, 135:264-272.
56. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Freedman MH, Kannourakis G, Kinsey SE, et al: Severe chronic neutropenia: Treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003, 72:82-93.
57. Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Delil K, Kiykim A, Ogulur I, Baris I, Barlan IB. JAGN1 Deficient Severe Congenital Neutropenia: Two Cases from the Same Family. *J Clin Immunol*. 2015 May;35(4):339-43.

Tablo 1: Konjenital nötropeni ile ilişkilendirilmiş olan bazı genler

Gen	Lokalizasyon, Ekzon sayısı, RefSeq, OMIM Kodu	Kalıtım Şekli	Nötropeni Sınıflandırması, OMIM Kodu	Klinik Özellik	Temel Hematolojik Özellikler	Extra-hematopoetik Bulgular	Referans
<i>ELANE</i>	19p13.3, 5 ekzon, NM_001972, 130130	OD	Ağır konjenital Nötropeni (SCN1) 202700 ve Döngüsel Nötropeni 162800	Eksta-hematopoetik bulguların olmadığı konjenital nötropeni	Maturasyon arresti Kemik iliği incelemesinde değişken özellikler	Yok	22, 23
<i>HAXI</i>	1q21.3, 7 ekzon, NM_001018837.1, NM_006118.3, 605998	OR	Ağır Konjenital Nötropeni (SCN3) 610738 (Kostmann Hastalığı)	Ekstra-hematopoetik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni	Maturasyon arresti	MR ve nöbetler	31, 23
<i>GFII</i>	1p22.1 11 ekzon NM_001127215.1 NM_001127216.1 NM_005263.3 600871	OD	Ağır Konjenital Nötropeni (SCN2) 613107	İmmunolojik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni Ekstra-hematopoetik bulgu yok	Bazı durumlarda maturasyon arresti	Lenfositopeni	32
<i>WAS</i>	Xp11.4-p11.21 12 ekzon NM_000377.2 300392	X'e bağlı	Ağır Konjenital Nötropeni (SCNX) 300299	İmmunolojik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni Ekstra-hematopoetik bulgu yok	Maturasyon arresti	Monositopeni	45, 36
<i>G6PC3</i>	17q21.31, 7 ekzon, NM_138387.3, 611045	OR	Ağır Konjenital Nötropeni (SCN4) 612541	Ekstra-hematopoetik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni	Maturasyon arresti	Yüzeysel venlerin atipik görünürlüğü, Yapısal kalp kusurları Üropati	33, 41
<i>JAGN1</i>	3p25.3 2 ekzon NM_032492.3 616012	OR	Ağır Konjenital Nötropeni (SCN6) 616022	Ekstra-hematopoetik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni	Maturasyon arresti	Pankreas Kemik Diş	17
<i>VPS45</i>	1q21.2, 18 ekzon NM_007259.4 NM_001279353.1 NM_001279354.1 NM_001279355.1 610035	OR	Ağır Konjenital Nötropeni (SCN5) 615285	Ekstra-hematopoetik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni	Myelofibrozis Trombositopeni, Anemi,	Hepatosplenomegali Nefromegali Nörolojik bulgular	46, 47
<i>CSF3R</i>	1p34.3 18 ekzon NM_000760.3 NM_156039.3	OD ?	Ağır Konjenital Nötropeni 202700	Eksta-hematopoetik bulguların olmadığı konjenital nötropeni	Kalıcı maturasyon arresti, G-CSF tedavisine yanıt yok	Yok	38

	NM_172313.2 138971						
SBDS	7q11.21, 5 ekzon, NM_016038.2, 607444	OR	Shwachman- Bodian- Diamond Hastalığı 260400	Ekstra-hematopoetik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni	Hafif nötropeni	Ekzokrin pankreas yetmezliği, MDS ve AML eğilimi, Kemik anomalileri, MR, Kardiyomiyopati	48
VPS13B	8q22.2 66 ekzon NM_015243.2 NM_017890.4 NM_152564.4 NM_181661.2 607817	OR	Cohen syndrome 216550	Ekstra-hematopoetik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni	Maturation arresti yok	Mental retardasyon, Mikrosefali, tipik yüz bulguları, Hipotoni, Miyopi	49
SLC37A4 (G6PT1)	11q23.3, 12 ekzon, NM_001164277.1 NM_001164278.1 NM_001164279.1, 602671	OR	Glycogen storage type Ib	Ekstra-hematopoetik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni	Maturation arresti yok	Hipoglisemi, açlıkta hiperlaktasidemi, karaciğerde glikojen yükü	50
CXCR4	2q21 2 ekzon NM_001008540.1 NM_003467.2 162643	OD/OR	WHIM 193670	İmmunolojik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni Ekstra-hematopoetik bulgu yok	Maturation arresti yok Myelokateksis	Lenfopeni Thrombositopeni	51
TAZ	Xq28 11 ekzon NM_000116.4 300394	X'e bağlı kalıtım	Barth hastalığı 302060	Ekstra-hematopoetik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni	Maturation arresti yok	Dilate kardiyomiyopati, endomiokardiyal fibrözis, asidopati	52
AP3B1	5q14.1 29 ekzon NM_001271769.1 NM_003664.4 603401	OR	Hermansky- Pudlak sendromu tip 2 608233	Ekstra-hematopoetik bulguların eşlik ettiği konjenital nötropeni	Maturation arresti yok	Kısmi Albinizm Trombosit fonksiyonunda kusur	53

Kısaltmalar: AML, akut myeloid lösemi; MDS, myelodisplastik sendrom; OD, otozomal dominant, OR, otozomal resesif; RefSeq, Referans dizi; SCN, ağır konjenital anomali.

Tablo içeriğindeki bazı genler ve klinik özelliklerinin listelenmesinde Donadieu et al, 2011 temel alınmış ve yeniden düzenlenmiştir.

Tablo 2: Farklı toplumlarda ulusal kayıt verilerinde bildirilmiş olan konjenital nütropeni sıklıkları

Toplum	Sıklık	Hasta Sayısı	Yıl	Yayın
İran	0.77/10 ⁶	53	2006	54
Fransız Ulusal Konjenital Nütropeni Kayıtı	6.2/10 ⁶	374	2010	55
Uluslararası Nütropeni Datası (SCNIR)*	0.7 /10 ⁶	731	2003	56

* SCNIR, ABD, Kanada, Avustralya verileri ve Fransa hariç diğer Avrupa toplumlarına ait verileri içermektedir.

Tablo 3: Konjenital nütropeni ile ilişkilendirilen ve Türk toplumunda gözlenen gen HAX1, G6PC3 ve JAGN1 mutasyonları

SORUMLU GEN	MUTASYON	REFERANS
<i>HAX1</i>		
	<u>p.Glu60AspfsX25</u>	29
	<u>p.Val144GlyfsX5</u>	29
	<u>p.Gln123LeufsX4</u>	29
	<u>p.Trp44X</u>	29, 28
<i>G6PC3</i>		
	<u>p.Arg253His</u>	33
	<u>p.Leu185Pro</u>	33
<i>JAGN1</i>	His44Tyr	17, 57

Şekil 1 : Konjenital nötropeniye neden olan genlerin etki mekanizması şematik olarak özetlenmiştir.

