

# STAFİLOOKSİK OMFALİT İLE PREZENTE OLAN KONJENİTAL NÖTROPENİ OLGUSU

## THE CASE OF CONGENITALE NEUTROPENIA WHICH IS PRESENTED WITH STAPHYLOCOCCAL OMPHALITIS

Mehmet Yekta ÖNCEL<sup>1</sup>, Ayşe METİN<sup>2</sup>, Celal ÖZCAN<sup>2</sup>, Ümmühan ÇAY<sup>3</sup>, Elif ÇELİKEL<sup>3</sup>, Halil İbrahim YAKUT<sup>3</sup>, Sevim ÜNAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

<sup>2</sup>Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji E.A.H. Çocuk İmmunoloji ve Allerji Ünitesi

<sup>3</sup>Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji E.A.H. Yenidoğan Ünitesi

Geliş Tarihi: 10.02.2012 Kabul Tarihi: 10.05.2012

### Özet

Kostmann sendromu, ağır konjenital nötropeni, kemik iliğinde miyelosit olgunlaşmasının promyelosit aşamasında duraklama, mutlak nötrofil sayısının (MNS) 200/mm<sup>3</sup>'den az olması ile karakterize bir hastalıktır. Yaşamın ilk aylarından itibaren hayatı tehdit eden infeksiyonlar, özellikle tekrarlayan otitis media, mastoidit, pnömoni, omfalit, lenfadenopati, kronik gingivitis ve cilt apseleri ile prezente olur. Hastaların önemli bir kısmı (%90) rekombinan insan granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) tedavisine iyi yanıt vermektedir. Bu olgu, yenidoğan döneminde stafilokoksik omfalit ile bulgu veren Kostmann sendromunun klinik özelliklerini ve tedavisini tartışmak amacıyla sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** nötropeni; bebek, yenidoğan; Stafilokokkal Enfeksiyonlar; granülosit koloni uyarıcı faktör.

### Abstract

Kostmann Syndrome, severe congenital neutropenia, is characterized by an arrest in myeloid maturation at the promyelocyte stage of bone marrow, resulting in an absolute neutrophil count of less than 200/mm<sup>3</sup>. The disorder presents with recurrent otitis media, mastoiditis, pneumonia, omphalitis, lymphadenopathy, chronic gingivitis and skin abscess following birth. The majority of patients present with life-threatening infections during the first 6 months of life. The significant amount of patients (90%) give good response to granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) treatment. This case is reported to discuss the clinical feature and treatment of Kostmann Syndrome which is presented with staphylococcal omphalitis in neonatal period.

**Keywords:** Neutropenia; Infant, Newborn; Staphylococcal Infections; Granulocyte Colony-Stimulating Factor.

Kostmann sendromu (KS), 1956 yılında İsveçli fizikçi Rolf Kostmann tarafından tanımlanmıştır. Kostmann, miyelopoezde promiyelosit/miyelosit evresinde duraklama gelişen ağır nötropenili 6 olgu bildirmiştir (1). Bu yıllarda infantil genetik agranülositoz olarak isimlendirilen bu sendrom günümüzde, ciddi konjenital nötropeni veya KS olarak bilinmektedir. Doğumdan itibaren erken çocukluk döneminde hayatı tehdit eden şiddetli bakteriyel infeksiyonlarla bulgu veren ve mutlak nötrofil sayısının (MNS) 200/mm<sup>3</sup>'ün altında olduğu, sıklıkla otozomal resesif geçen ama otozomal dominant veya spontan mutasyonlar sonucunda da oluşabilen bir hematolojik hastalıktır. Kız ve erkeklerde görülme sıklığı eşit olan bu sendrom 12/1.000.000 görülür (2). Genellikle hayatın ilk yılında otit, mastoidit, pnömoni, omfalit, karaciğer ve cilt apseleri şeklinde bulgu verir. Hastaların %50'si bir yaşından önce infeksiyonlar nedeniyle kaybedilirken, 5 yıllık sağ kalım oranı % 30'dur (3).

Burada yenidoğan döneminde omfalit ile bulgu veren, ciddi nötropenisi olan ve kemik iliği incelenmesi ile KS tanısı alan hastamızın klinik bulguları, tetkik ve izlem sonuçları sunulmuş, bu bilgiler literatür eşliğinde tartışılmıştır.

### Olgu

On dört günlük kız hasta, 4 gündür devam eden göbük etrafında kızarıklık ve şişlik şikayeti ile başvurdu. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne-babasının üçüncü çocuğu olarak term ve 3900 g doğan hastanın, soygeçmişinde 2 kardeşinin sağ ve sağlıklı olduğu ve benzer şikayetlerinin olmadığı öğrenildi (Resim 1).

Fizik muayenesinde genel durumu iyi, çevreyle ilgili ve bilinci açıktı. Vücut sıcaklığı 36.8 0C, nabız 122/dakika, solunum sayısı 44/dakika, kan basıncı 78/46 mm-Hg idi. Vücut ağırlığı 4220 gr (> %90), baş çevresi 36.5 cm (> %90) ölçüldü. Ön fontanel 2x1 cm, göbük ödemli görünümde, çevresinde 5x4 cm kızarıklık, ödem ve kötü kokulu akıntı mevcuttu (Resim 1). Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemesinde Hb: 11.7 gr/dl, hematokrit %33.8, ortalama eritrosit hacmi 99 fL, lökosit sayısı 3300/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 453000/mm<sup>3</sup>, C-reaktif proteini 5.2 mg/dl (0-0.8) bulundu. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Periferik yaymasında %80 lenfosit, %5 nötrofil, %15 monosit vardı ve MNS 165/mm<sup>3</sup> bulundu. Kontrol tam kan sayımında lökosit sayısı 2100/mm<sup>3</sup>,



**Resim 1.** Karın cildindeki hiperemi ve omfalit görünümü.

MNS  $63/\text{mm}^3$  saptandı. Kemik iliği incelemesinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklama olduğu, nötrofil olmadığı görüldü. Kemik iliğini baskılayabilecek viral etkenler açısından yapılan araştırmada viral tetkikler (EBV, CMV, Parvovirus B19, Hepatit B) negatif saptandı. İmmunglobulin düzeyleri ve lenfosit alt grupları normaldi. Tiroid stimule edici hormon (TSH)  $17 \text{ mIU/ml}$  ( $1.7-9.1$ ), sT4:  $1.03 \text{ ng/dL}$  ( $1.4-4$ ) olması üzerine hipotiroidi tanısıyla levotiroksin tedavisi başlandı. Tiroid ultrasonografisi normal bulundu. Kan ve göbek akıntı kültüründe koagülaz negatif stafilkok üredi.

Mutlak nötrofil sayısı  $63/\text{mm}^3$  olması, kemik iliği aspirasyon materyalinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklamanın görülmesi ve ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle KS tanısı konuldu. Olguya omfalit ve febril nötropeniye yönelik ikili geniş spektrumlu antibiyotik ve rekombinan insan granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF)  $10 \mu\text{g/kg/gün}$  dozunda başlandı. Tedavinin 7. günü lökosit sayısı  $12100/\text{mm}^3$ , MNS  $2050/\text{mm}^3$  idi. Antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlanan hastanın, tiroid fonksiyonları levotiroksin tedavisi ile kontrol altına alındı. Ayrıca ELA-2 ve HAX1 genlerinde mutasyon saptanmadı.

Hasta halen 5 aylık olup, lökosit sayısı  $12000/\text{mm}^3$ , MNS  $3600/\text{mm}^3$  idi. Enfeksiyonu tekrarlamayan olgumuz hastanemiz yenidoğan ve immunoloji polikliniklerinde ayaktan izlenmektedir.

### Tartışma

KS ağır konjenital nötropeni, kemik iliğinde miyelosit olgunlaşmasının promiyelosit aşamasında duraklama, MNS'nin  $200/\text{mm}^3$ 'den az olması ile karakterize bir hastalıktır. Özellikle tekrarlayan otitis media, mastoidit, pnömoni, omfalit, lenfadenopati, kronik gingivit, cilt apeseleri sık görülür (3). Hemogram ve periferik yayma değerlendirilmesinde ağır nötropeni (nötrofil sayısı  $< 0.5 \times 10.9/\text{L}$ ) bulunması KS'nu düşündürse de, kesin tanı kemik iliği incelenmesinde miyelosit olgunlaşmasında promiyelosit aşamasında duraklamanın gösterilmesi ile konur (2). Olgumuza yenidoğan döneminde başlayan

omfalit tablosu ve ağır nötropeni nedeniyle KS'dan şüphelenilerek, kemik iliği incelemesiyle erken dönemde tanı konulmuştur. KS'nun ilk 1 yıldaki mortalitesinin %50 olduğu düşünüldüğünde, erken tanının önemi anlaşılmaktadır (3).

Ağır konjenital nötropeni, ilk kez İsveçli bir ailede otozomal resesif bir hastalık olarak tanımlanmıştır (4). Sonrasında otozomal dominant, sporadik ve X kromozomuna bağlı geçiş gösteren formlar bildirilmiştir (5). Birçok KS'lu hasta G-CSF ile başarılı olarak tedavi edilebilmektedir, ancak bu hastaların %10 kadarı bu tedaviye yanıt vermemektedir (6). Bu tedavinin önemli yan etkisi ise miyelodisplastik sendrom (MDS) ve kötü prognozlu akut miyeloblastik lösemi (AML) gelişme riskindeki artıştır (5,6).

Önceki çalışmalarda ağır konjenital nötropeni hastalarda nötrofil elastazı kodlayan ELA-2 geninde sıklıkla mutasyon bulunduğu (7,8), bu mutasyonun nötropeniye neden olduğu gösterilmiştir (9). Bir diğer önemli akiz mutasyonun G-CSF reseptörünü kodlayan CSF3R geninde olduğu ve bunun MDS ve AML gelişmesi ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur (10). KS ile ilişkili olduğu bulunan diğer genler ise Wiskott-Aldrich sendrom geni ve HAX1 genidir. Wiskott-Aldrich sendrom geni ve ELA-2 genindeki mutasyonlar otozomal dominant kalıtmıdır ve bu sıklıkla heterozigot mutasyonlarla aktarılır (7). Bununla birlikte HAX1 geni homozigottur ve otozomal resesif kalıtmıdır (11). Ayrıca hastaların % 50'sinde monozomi 7 biçiminde sitogenetik değişiklikler gösterilmiştir (12). Son yıllarda otozomal resesif olarak kalıtılan AP3B1 ve otozomal dominant olarak kalıtılan Gfi1 genlerindeki mutasyonlar ile ağır konjenital nötropeni arasında ilişki gösterilmiştir (13). Bizim olgumuzda ise ELA-2 ve HAX1 genlerinde mutasyon saptanmamıştır. Olgumuzda aile hikayesi olmaması ve sık görülen mutasyonların görülmemesi nedeniyle spontan mutasyon veya yeni bir mutasyon olabileceği düşünülmüştür.

Ağır konjenital nötropeni infantlarda prognoz kötüdür. Koloni stimüle edici faktörlerin kullanımından önce bu hastalık sıklıkla fatal seyretmekte, ortalama sağ kalım oranı 13 yıl olarak bildirilmektedir. Ancak G-CSF kullanımından itibaren ortalama yaşam süresinin belirgin olarak arttığı belirtilmektedir. Ağır Kronik Nötropeni Uluslararası Kaydı'nın (SCNIR) verilerine göre 400'ün üzerindeki ağır konjenital nötropeni hastanın %90'ının G-CSF tedavisi ile MNS'ı  $1000/\text{mm}^3$ 'e yükselmiştir (14). Uzun süreli G-CSF tedavisi alan hastaların ayrıca antibiyotik ihtiyacında belirgin azalma ve hayat kalitesinde artma olduğu gösterilmiştir (15). Bu tedavinin en ciddi yan etkisi ise hastaların %7-13'de AML veya MDS gelişebilmesidir (16). G-CSF tedavisinin, alta yatan myeloid kök hücre defektinin maligniteye dönüşümünü tetikleyebileceği veya ortalama yaşam süresini artırdığı için malignite görülme olasılığını artırabileceği düşünülmektedir (17). Bu nedenle hastaların izleminde bu olasılıkların göze alınması ve yıllık kemik iliği incelemesi yapılması önerilmektedir (14).

G-CSF tedavisine yanıtız veya kullanılmayan vakalarda bir diğer seçenek ise kemik iliği

transplantasyonudur (18). Ziedler ve arkadaşları, 1976-1998 yılları arasında malign dönüşümü olmayan 11 ağır konjenital nötropenili hastaya kemik iliği transplantasyonu yapmış ve başarılı sonuçlar almıştır. Ancak bu 11 hastanın ikisi (%18) transplant sonrasında kaybedilmiştir (18).

Sonuç olarak tekrarlayan veya ciddi infeksiyon öyküsü olan, nötropenik yenidoğanlarda KS'unun akılda tutulması gerektiği vurgulanmak istenmiştir. Bu olgu kemik iliği incelenmesiyle KS tanısının konulabilmesi ve hastalığın G-CSF tedavisine iyi yanıt verdiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

### Kaynaklar

1. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1956; 45 (Suppl 105) :1-78.
2. Boxer LA. Neutrophil abnormalities. *Pediatr Rev* 2003; 24 (2) :52-62.
3. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: Causes and consequences. *Semin Hematol* 2002; 39 (2) :75-81.
4. Carlsson G, Melin M, Dahl N. Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part two: understanding the underlying genetic defects in severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr* 2007; 96 (6) :813-9.
5. Rosenberg PS, Alter BP, Link DC. Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2008; 140 (2):210-13.
6. Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: results of a long-term survey. *Blood* 2007; 109 (1) :93-9.
7. Dale DC, Person RE, Bolyard AA. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000; 96 (7) :2317-22.
8. Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 2007; 109 (5) :1817-24.
9. Boxer LA, Stein S, Buckley D. Strong evidence for autosomal dominant inheritance of severe congenital neutropenia associated with ELA2 mutations. *J Pediatr* 2006; 148 (5) :633-6.
10. Touw IP, Bontenbal M. Granulocyte colony-stimulating factor: key factor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (3) :183-6.
11. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007; 39 (1) :86-92.
12. 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 (2) :134-40.
13. Ozbek N. New insights into the genetics of congenital neutropenia. *Turk J Hematol* 2009; 26 (1) :1-8.
14. Ziedler C, Schwinger B, Welte K. Congenital Neutropenias. *Rev Clin Exp Hematol* 2003; 7 (1) :72-83.
15. Welte K, Dale D. Pathophysiology and treatment of severe chronic neutropenia. *Ann Hematol* 1996; 72 (4) :158-65.

16. Freedman MH, Alter BP. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias. *Semin Hematol* 2002; 39 (2) :128-33.

17. Yakisan E, Scbirg E, Zeidler C. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *J Pediatr* 1997; 131 (4) :592-7.

18. Ziedler C, Welte K, Barak Y. Stem cell transplantation patients with severe congenital neutropenia without evidence of leucemic transformation. *Blood* 2000; 95 (4) :1195-8.

### Sorumlu yazar:

Dr. Mehmet Yekta ÖNCEL

Adres: Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Yenidoğan Kliniği, 06230 Cebeci, Ankara  
Tlf: 0 312 3065270  
Fax: 0 312 3094702  
E-mail: dryekta@gmail.com