



# Konjenital Nötropenili On Çocukta Klinik, Laboratuvar ve Moleküler İncelemeler Desteğinde Tedavi ve Takibe Yaklaşım

## Clinical, Laboratory and Molecular Approach to Ten Children with Congenital Neutropenia

Neslihan Edeer Karaca<sup>1</sup>, Güzide Aksu<sup>1</sup>, Nesrin Gülez<sup>1</sup>, Elif Azarsız<sup>1</sup>, Kaan Kavaklı<sup>1</sup>, Christoph Klein<sup>2</sup>, Necil Kütükçüler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Research Center for Molecular Medicine of The Austrian Academy of Sciences (CEMM), Viyana Tıp Fakültesi, Viyana, Avusturya

### ÖZ

**Amaç:** Ağır konjenital nötropeniler, nadir görülen matür nötrofillerin eksikliği ile karakterize immün yetersizlik hastalığıdır. Çalışmamızda amaç Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Kliniğimizde izlenen ve genetik analiz yapılan 10 nötropeni olgusunun moleküler, klinik ve diğer laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesi ve fenotip-genotip ilişkisinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Kliniğimizde takip edilen toplam on hastanın klinik, laboratuvar ve tedavi verileri elde edilerek mutasyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Aynı aileden olan üç olguda HAX1 mutasyonu saptanırken, bir olguda ELANE/ELA-2 mutasyonu gösterildi. Yaşla beraber nötrofil sayıları ve klinik bulguları spontan düzelen olgular (n=5) ile genetik olarak doğrulanmış ağır konjenital nötropeni olgularının tanı anında bakılan hemogram ve immunoglobulin değerleri karşılaştırıldığında, düzelmeyen grupta monosit oranı ile IgG/M/A değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü.

**Sonuç:** Tanı anında nötropeniye eşlik eden belirgin eosinofili, monositoz ve hipergammaglobulinemi saptanan olgularda nötropenilerinin persiste etme riskinin ve genetik tanıya ulaşabilme şansının daha yüksek olduğu kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nötropeni, HAX1, ELANE, hipergammaglobulinemi

### ABSTRACT

**Aim:** Severe congenital neutropenia is a rare immunodeficiency disease characterized by lack of mature neutrophils. We evaluated the association between the molecular, clinical and laboratory findings together with genotype-phenotype relationship in 10 patients with neutropenia.

**Materials and Methods:** The clinical and laboratory findings of ten patients with severe congenital neutropenia were obtained and the diagnosis was confirmed by mutation analysis.

**Results:** The mutation analysis by DNA sequencing revealed HAX-1 mutation in 3 patients from the same family and ELANE/ELA-2 mutation in 1 patient. We compared the patients who had normalization in neutrophil counts and clinical findings spontaneously by age with the patients with HAX1 and ELANE/ELA2 defects and observed that patients with known genetic defects had higher monocyte and immunoglobulin levels on admission.

**Conclusion:** The risk of persistence of neutropenia and the chance to reach a genetic diagnosis is higher in neutropenic patients who have accompanying eosinophilia, monocytosis and hypergammaglobulinemia at the time of initial investigation.

**Keywords:** Neutropenia, HAX1, ELANE, hypergammaglobulinemia

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Neslihan Edeer Karaca, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 390 14 37 E-posta: neslihanedeer@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 08.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 30.11.2015

## Giriş

Ağır konjenital nötropeniler (AKN), nadir görülen olgun nötrofillerin eksikliği ile karakterize primer bir immün yetersizlik hastalığıdır. Görülme insidansı yaklaşık milyonda ikidir (1). İlk konjenital nötropeni 1956 yılında İsveçli Rolf Kostmann (2) tarafından "infantil agranülositoz" olarak tanımlanmıştır. Dolaşımdaki nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$ 'den az olması ve kemik iliğinde nötrofil gelişiminde promiyelosit/miyelosit evresinde duraksama ile olgun nötrofillerin periferik salınımında bozukluk ile seyreden bir hastalık olup, yaşamın ilk yılında tekrarlayan deri abseleri, dişeti iltihabı, otitis media, pnömoni, perineal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis ile karşımıza çıkabilmektedir. Etken patojenler genellikle stafilkokoklar, streptokok, psödomonas ve mantarlardır.

Otozomal dominant ağır konjenital nötropenilerin çoğundan ELA-2/ELANE (nötrofil elastaz) gen mutasyonları sorumlu iken, otozomal resesif formlardan HAX-1 (HS1-ilişkili protein X-1) mutasyonları sorumlu tutulmaktadır (3,4). Ağır konjenital nötropeniye neden olabilecek daha nadir diğer genler Glukoz-6-fosfat katalitik alt birim 3 (G6PC3), Wiskott-Aldrich sendromu ve bağımsız büyüme faktörü-1'dir (GFI-1) (3-5). Koloni stimüle edici faktörlerinin (G-CSF) kullanımından önce bu hastalık ilk 1 yıl içinde sıklıkla fatal seyretmekte iken G-CSF tedavisi ile hastaların ortalama yaşam süreleri belirgin olarak artmıştır. Ağır konjenital nötropeni olgularında yaklaşık %20 oranında akut miyeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) gelişme riski bulunmaktadır (1,5). Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji Anabilim Dalı tarafından izlenen ve genetik analiz yapılan 10 nötropeni olgusu moleküler, klinik ve diğer laboratuvar bulguları ile değerlendirilmiş ve fenotip-genotip ilişkisi araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 2012-2015 yılları arasında kliniğimizde izlenen 10 olgu alındı. AKN tanısı erken dönemde başlayan enfeksiyon öyküsü ile beraber 3 aydan uzun süre periferik kanda mutlak nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$  altında olmasıyla konuldu. Olguların demografik özellikleri, akrabalık durumu, aile öyküsü, başvuru semptomları, semptomların başlangıç yaşı, tanı yaşı, izlem süresi, klinik ve laboratuvar bulguları (lökosit sayısı, serum immunoglobulin (Ig) değerleri, lenfosit alt grupları) ve tedavi seçenekleri kaydedildi. Tam kandan lökosit sayısı, mutlak nötrofil ve lenfosit sayıları "hemocounter, Cell-Dyn 3700, Abbott Diagnostics, USA" ile bakıldı. Serum kantitatif IgG, IgM ve IgA nefelometrik yöntemle "Dade Behring BNII Nephelometer Analyzer" ile çalışıldı. Serum Ig değerleri Türk çocuklarının yaş ile uyumlu referans değerleri kullanılarak karşılaştırıldı (6). Lenfosit alt grupları (CD3+ T hücre, CD19+ B hücre, CD3+CD4+ T helper hücre, CD3+CD8+ T sitotoksik hücre, CD3-CD16+CD56+ doğal öldürücü hücre) EDTA'lı periferik kan örneğinden flow sitometre (FACSCalibur, Becton Dickinson, USA) ile değerlendirildi.

"Doğal immünitenin kalıtsal inhibisyonu: Yeni gen defektleri ve bu konudaki moleküler genetik yaklaşımlar" isimli TÜBİTAK projesi için Etik kurul onayı alındıktan sonra olguların ailelerinden imzalanmış aydınlatılmış onam formu alındı ve 5 ml heparinli kan örneklerinden moleküler genetik analizler Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences (CeMM)-Vienna/Avusturya'da gerçekleştirildi.

Elde edilen veriler SPSS 16.0 paket programı ile değerlendirildi.

## Tartışma

Çalışmaya 10 olgu (yedi erkek, üç kız) alındı. Akraba evliliği oranı %30 olup, olguların ikisi kız kardeş, diğeri ise bu kardeşlerin halalarının oğlu idi. Aile öyküsü dört olguda pozitif; aralarında akrabalık olan üç olgu dışında, anne baba arasında akrabalık olmayan bir kız olgunun erkek kardeşinin de nötropeni tanısı ile farklı bir merkezce izlendiği ve 4 yaşında plastrone apandisit tanısı ile kaybedildiği öğrenildi. Çalışma grubunda ortalama semptomların başlangıç yaşı, tanı yaşı ve çalışma sırasındaki yaşları sırası ile  $8,5\pm 7,9$  ay (1-24 ay),  $19,2\pm 24,5$  ay (4-60 ay) ve  $8,6\pm 5,7$  yıl (3-20) yıl olarak saptandı. Ortalama izlem süreleri  $77,1\pm 58,7$  ay (67-180 ay) olan olgularının tanı gecikme süreleri  $14,1\pm 20,2$  ay (1-55 ay) idi. Başvuru semptomları tekrarlayan deri abseleri, gingivostomatit, tekrarlayan üst ve/veya alt solunum yolu enfeksiyonu, lenfadenit ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu idi (Tablo I). Olguların hiçbirinde fizik muayene ile dismorfik bulgu ya da konjenital malformasyona rastlanmadı.

Ortalama beyaz kan hücresi sayısı  $6579,1\pm 2003,6/\text{mm}^3$  ( $4130-10500/\text{mm}^3$ ), mutlak nötrofil sayısı (MNS)  $270,8\pm 207,1/\text{mm}^3$  ( $27-495/\text{mm}^3$ ), mutlak lenfosit sayısı  $4756,1\pm 1955,3/\text{mm}^3$  ( $2260-8700/\text{mm}^3$ ), monosit oranı % $14,3\pm 10,7$  (%1-31), eosinofil oranı % $6,7\pm 6,4$  (%1,5-19), hemoglobin  $11,5\pm 1,2$  g/dl (9,9-14 g/dl), trombosit  $376000\pm 87987/\text{mm}^3$  ( $262000-563000/\text{mm}^3$ ) olarak saptandı.

Çalışmaya alınan 10 olgudan 9' una uygulanan kemik iliği aspirasyonunda saptanan ortak bulgu granülositer seri erken elemanlarında artış ve matür elemanlarda azalma idi. Lenfosit alt gruplarından CD3+ T lenfosit oranı % $64,1\pm 9,2$  (%50-77), CD19+ B lenfosit % $25,4\pm 9,2$  (%11-36), CD3+ CD4+ T yardımcı hücre % $39,5\pm 10,3$  (%24-52), CD3+ CD8+ T sitotoksik lenfosit % $22,8\pm 4,6$  (%14-28), CD3-CD16/56+ doğal öldürücü hücre % $7,7\pm 3,9$  (%4-14), IgG  $1542,3\pm 686,4$  mg/dl (523-2310 mg/dl), IgM  $237,4\pm 219,6$  mg/dl (44-724 mg/dl) ve IgA  $192,2\pm 167,8$  mg/dl (24-461 mg/dl) saptandı. Tanı anında belirgin IgM yüksekliği ve yaşa göre alt sınırdaki IgG ve IgA değeri olan 2 erkek olguda flow sitometrik CD40 ve CD40 ligand (CD154) ekspresyonu normal bulundu. Serolojik incelemelerde *Ebstein-Barr* virüs, *Sitomegalovirus*, *Parvovirus*, HIV ve Hepatitis A, B ve C virus IgM negatif saptandı.

Sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu ve deri abseleri olan beş olguya semptomatik olmaları nedeni ile G-CSF 5 mcg/kg, haftada iki ya da üç gün, MNS'sini  $1000-1500/\text{mm}^3$  arasında tutacak şekilde tedavi düzenlendi. Sık

**Tablo 1.** Çalışma grubunun başvuru semptomları

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Akrabalık	Aile Öyküsü	Başvuru semptomu	Tedavi öncesi MNS (n/mm <sup>3</sup> )	Tedavi	Son MNS (n/mm <sup>3</sup> )	Moleküler defekt	İzlem
1*	16	Kız	(+)	(+)	Tekrarlayan deri absesi, gingivostomatit, solunum yolu enfeksiyonu	490	G-CSF 5 mcg/kg, haftada 3 gün	1530	HAX1	Tedavi ile enfeksiyon sıklığında azalma
2*	7	Kız	(+)	(+)	Tekrarlayan deri absesi, gingivostomatit	84	G-CSF 5 mcg/kg, haftada 3 gün	1080	HAX1	Tedavi ile enfeksiyon sıklığında azalma
3*	21	Erkek	(+)	(+)	Tekrarlayan deri absesi, gingivostomatit, solunum yolu enfeksiyonu	53	G-CSF 5 mcg/kg, haftada 2 gün	1950	HAX1	Tedavi ile enfeksiyon sıklığında azalma
4	5	Erkek	(-)	(-)	Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu	179	(-)	290	(-)	Yaş ile beraber enfeksiyon sıklığında azalma
5	13	Erkek	(-)	(-)	Tekrarlayan deri absesi, gingivostomatit, solunum yolu enfeksiyonu	8	G-CSF 10 mcg/kg, haftada 3 gün, 10 yaşında HSCT	3650	(-)	HSCT sonrası enfeksiyon sıklığında azalma
6	5	Erkek	(-)	(-)	Tekrarlayan lenfadenit	27	(-)	1020	(-)	Yaş ile beraber enfeksiyon sıklığında azalma
7	7	Kız	(-)	(+)	Tekrarlayan deri absesi, gingivostomatit, solunum yolu enfeksiyonu	6	G-CSF 5 mcg/kg, haftada 3 gün	171	ELANE/ELA2	Tedavi ile enfeksiyon sıklığında azalma
8	3	Erkek	(-)	(-)	Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu	394	(-)	1170	(-)	Yaş ile beraber enfeksiyon sıklığında azalma
9	6	Erkek	(-)	(-)	Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu	490	(-)	3180	(-)	Yaş ile beraber enfeksiyon sıklığında azalma
10	4	Erkek	(-)	(-)	Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu	440	(-)	1460	(-)	Yaş ile beraber enfeksiyon sıklığında azalma

\*Aynı aileden

MNS: Mutlak nötrofil sayısı, HSCT: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, G-CSF: Koloni stimüle edici faktörleri

Semptom	n	%
Tekrarlayan deri absesi, gingivostomatit, solunum yolu enfeksiyonu	4	40
Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu	3	30
Tekrarlayan lenfadenit	1	10
Tekrarlayan deri absesi, gingivostomatit	1	10
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu	1	10

	Düzelen (n=5)	Düzelmeyen (n=5)	p
MNS (/mm <sup>3</sup> )	337,7±210,8	226,1±211,2	0,441
Monosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	269,5± 25,9	1254,1± 81,4	0,015
Eosinofil sayısı (/mm <sup>3</sup> )	154,1±153,7	470,5±314,6	0,069
IgG (mg/dl)	697,5±271,7	1965,1±285,1	0,002
IgM (mg/dl)	71,2±26,1	320,7±227,9	0,043
IgA (mg/dl)	42,1±26,2	267,3±156,4	0,016

MNS: Mutlak nötrofil sayısı

tekrarlayan ve ciddi enfeksiyonları olmayan beş olgu tedavisiz izlendi. Bu olgulardan dördünde yaşla beraber MNS'lerinin yükseldiği, üç olguda MNS'sinin 1000-1500/mm<sup>3</sup> arasında seyrederken, bir olguda normal değerlere ulaştığı görüldü. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo II'de sunulmuştur.

Aynı aileden olan üç olguda (iki kardeş, bir kuzen) HAX1 mutasyonu saptanırken, bir olguda ELANE/ELA-2 mutasyonu gösterildi. AKN açısından bilinen genetik defekt gösterilemeyen olgularda çalışılan anti-nötrofil antikor negatif bulundu. Yaşla beraber MNS'leri ve klinik bulguları spontan düzelen olgular (n=5) ile genetik olarak doğrulanmış AKN olgularının tanı anında bakılan hemogram ve immunoglobulin değerleri karşılaştırıldığında, düzelmeyen grupta monosit oranı ile IgG/M/A değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (Tablo III).

G-CSF tedavisine rağmen dirençli üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ve deri abseleri gözlenen bir olguya, altta yatan genetik defekt gösterilememiş olmakla beraber, kliniğin hayatı tehdit eder şekilde ciddi olması ve doku tipi tam uyumlu kardeş donörün bulunması üzerine hematopoetik kök hücre nakli uygulandı.

Olguların hiçbirinde miyelodisplastik sendrom veya akut miyeloid lösemi gelişmedi.

## Sonuç

Konjenital nötropeni sendromları bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık ile karakterize farklı kalıtım özellikleri gösteren bir grup hastalığı kapsar. ELANE/ELA-2 mutasyonları otozomal dominant ve sporadik kalıtılan ağır konjenital nötropeniler ve siklik nötropenilerin nedeni olarak ilk tanımlanmış genetik bozukluktur (7,8). Günümüze dek yaklaşık 52 farklı ELANE/

ELA-2 mutasyonu bildirilmiştir (9,10). Nötrofil Elastaz gen (ELANE/ELA-2) mutasyon sonucu endoplazmik retikulumda artan strese bağlı olarak hücre içinde biçimlenmemiş protein birikimlerinin oluştuğu ve bunun sonucunda nötrofil öncül hücrelerinde erken apoptozise yol açtığı ve miyelopoezi baskıladığı düşünülmektedir (7).

Çalışma grubumuzda bir olguda (Olgu 7, Tablo II) ELANE/ELA2 geninde beşinci ekzonda heterozigot nokta mutasyonu (c.G607G/C; p.G203G/R) gösterilmiştir. Bu olgu bazı özellikleri ile ilginçtir. Doğuştan ağır nötropenide klinik çoğu zaman ilk altı ay içinde omfalit, apse oluşumu, otitis media, diş eti iltihabı ve pnömoni gibi ağır enfeksiyon tablosu ile bulgu verirken, olgumuzda semptom yaşı 24 ay olarak aile tarafından ifade edilmiştir. Olgumuzda da ilk semptom perianal dermatit sonrası gelişen nekrotizan fasiit tablosu olmuştur. İlk ciddi enfeksiyon yaşının geç olması, ailenin daha önceden nötropenik bir erkek çocuğunu kaybetmiş olmasından kaynaklanan farkındalık nedeni ile iyi bakımla ilişkilendirildi. Olguda dikkat çekici ikinci özellik merkezimize "Hiper-IgE sendromu" ön tanısı ile sevk edilmiş olması idi. Bize başvurusundan yaklaşık iki ay önce otitis media ve perianal dermatit tanısı ile ayakta tedavi başlanan olgu izlemede nekrotizan fasiit, septik şok ve multiorgan yetmezliğine ilerleyen tabloda dış merkezde yoğun bakım ünitesine yatırılmıştı. Lezyonlardan alınan sürüntü kültürlerinde *Pseudomonas aureginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*, idrarda *Candida albicans* izole edilen olgu, periferik yaymada belirgin eosinofili, IgG (2310 mg/dl) ve IgE (1149 kU/L) yüksekliği olması üzerine hiper-IgE sendromu ön tanısı ile genel durumu düzeldikten sonra görüşülerek sevk edildi. Olgunun ilk alınan hemogramında MNS 6/mm<sup>3</sup> (%1) idi. Geriye dönük hemogramları incelendiğinde nötropenin uzun süredir var olduğu görülen ve izlemede de nötropenisi persiste eden olgu konjenital nötropeni tanısını aldı. G-CSF 5 mcg/kg/gün haftada üç gün subkutan tedavi ile olgunun izlemine devam edildi. Moleküler genetik analizler ile de AKN tanısı doğrulandı. Sık ve ağır enfeksiyon varlığında hastaların laboratuvar değerlendirilmesinde algoritmada hemogramın ilk basamak inceleme olduğu ve total beyaz kan hücresi sayısı yanısıra dağılıma da dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Periferik yaymada nötropenin yanı sıra kompansatris monosit ve eozinofil sayısında artış ile birlikte tekrarlayan enfeksiyon atakları nedeniyle serum immunoglobulin düzeylerinde yükseklik AKN olgularında görülebilmektedir (1,5,11). Olgu 7'de de belirgin eosinofili ve tüm immünoglobulin izotiplerinde artış gözlenmiştir.

AKN patogenezinin %15-20'sinden sorumlu HAX-1 proteini mitokondrial bütünlüğün sağlanmasında önemli role sahiptir. Eksikliğinde mitokondri duvarındaki potansiyel bozulurken nötrofillerin normale göre 2-3 kat fazla düzeyde spontan programlı hücre ölümüne neden olmaktadır (12). HAX-1 proteini hemopoeitik hücrelerin dışında fibroblast ve nöron hücrelerinde de sentezlenmekte, bu nedenle mutasyonu taşıyanların bir bölümünde değişik ağırlıkta nörolojik etkilenme meydana gelebilmektedir (5,12). Öğrenme güçlüğü, gelişme geriliği, epilepsi ve nötropeni birlikteliğinde bu mutasyon akılda tutulmalıdır. Otozomal

resesif kalıtılan HAX1 gen defekti çalışmamızda üç olguda gösterildi (Olgu 1, 2 ve 3, Tablo II). Olgu 1 ve 2 aralarında 3. derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne babanın iki kız çocuğu idi. Olgu 3, bu 2 olgunun kuzenleri olup 1. derece kuzen evliliği olan ailenin erkek çocuğu idi. Homozigot HAX1 mutasyonu gösterilen bu olgularda nörolojik bulguya rastlanmadı. Primer immün yetmezlik sendromlarından X'e bağlı agammaglobulinemi, Wiskott-Aldrich sendromu, hiper IgM sendromları (özellikle CD40 ve CD40ligand eksikliği), retiküler disgenezi ve WHIM (sigiller, hipogammaglobulinemi, immün yetmezlik, myelokatheksis) sendromunda nötropeni görülebilmektedir (13). Ağır konjenital nötropeniye neden olan ELANE/ELA-2 ve HAX1 mutasyonlarının gösterildiği 4 olgu dışında kalan 6 olguda fizik muayene ve ayrıntılı laboratuvar incelemeleri ile yukarıda adı geçen iyi tanımlanmış primer immün yetmezlik sendromları dışlanmıştır. Ayrıca bu olgularda *Ebstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus*, *Parvovirus* ve Hepatit A ve B gibi en sık nötropeni yapan viral enfeksiyonlar serolojik incelemeler ile ekarte edilmiştir. Anti-nötrofil antikor testleri negatif bulunmuştur. AKN tanılı olguların yaklaşık üçte birinde halen genetik bozukluk gösterilememiştir (14). İlk 1 yaş içinde başlayan ciddi deri abseleri, tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları olan ve yüksek doz G-CSF tedavisine rağmen ağır nötropenisi ve klinik bulguları olan, genetik incelemeler ile defekt henüz gösterilememiş olan bir olguya (Olgu 5, Tablo II), tam uyumlu kardeş donöründen kök hücre nakli uygulanmıştır. Kalan beş olgudan dördünde yaşla beraber mutlak nötrofil sayısının yükseldiği ve enfeksiyon sıklıklarının azaldığı görülmüştür. Bir hastada mutlak nötrofil sayısı 500/mm<sup>3</sup> altında seyretmekle beraber bu olguda da enfeksiyon sıklığı belirgin azalmıştır. Ağır konjenital nötropeniye neden olan glukoz-6-fosfataz katalitik subunit 3 (G6PC3) mutasyonlarında nötropeni ile beraber yüzeysel deri venlerinde belirginlik, konjenital kalp anomalileri ve ürogenital malformasyonlar birarada bulunabilmektedir (15). Çalışma grubumuzda hiçbir olguda G6PC3 mutasyonuna rastlanmamıştır.

AKN olgularında düzenli G-CSF tedavisi ve enfeksiyon durumunda uygun antibiyoterapi ile sepsise bağlı mortalite azalmış olmakla birlikte, 10 yıllık izlem sürecinde MDS veya AML gelişme insidansı %20 olarak bildirilmektedir (1,5,7). Bu nedenle olgulara düzenli olarak yılda bir kez ve G-CSF tedavisi başlanmadan önce kemik iliği aspirasyonu ve sitogenetik değerlendirme yapılması önerilir. Çalışmamızda olguların hiçbirinde izlem süresince AML ya da MDS gözlenmemiştir. AKN'ler nadir görülen ancak ağır bakteriyel enfeksiyonlar ile erken dönemde ölüme neden olabilen ve malignite gelişimine yatkınlık yataran bozukluklardır. Tanıda iyi bir anamnez alınmalı, tüm ailenin benzer hastalıkları sorgulanmalıdır. Hastanın fenotipi incelenmeli, sendromik olup olmadığına bakılmalıdır. Kalıtsal hastalıkların tekrarlama riskleri nedeniyle bu olgulara genetik danışma verilmesi ve mutasyon tayini sonrası doğacak çocuklara prenatal genetik tanı sağlanması önemlidir. Çalışmadaki tüm veriler değerlendirildiğinde kliniği daha ağır seyreden ve altta yatan genetik bozukluk gösterilebilen olgular ile klinik ve MNS sayıları yaşla beraber

kendiliğinden düzelme gösteren olgular karşılaştırıldığında; MNS'leri arasında fark saptanmazken, tanı anında ve izlemde Ig değerleri ve eosinofil değerlerinin ağır grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu veri doğrultusunda tanı anında nötropeniye eşlik eden belirgin eosinofili, monositoz ve hipergammaglobulinemi saptanan olgularda nötropenilerinin persiste etme riskinin ve genetik tanıya ulaşabilme şansının daha yüksek olduğu kanısına varılmıştır.

#### Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Neslihan Edeer Karaca, Nesrin Gülez, Güzide Aksu, Necil Kütükçüler, Konsept: Neslihan Edeer Karaca, Kaan Kavaklı, Güzide Aksu, Necil Kütükçüler, Christoph Klein, Dizayn: Neslihan Edeer Karaca, Kaan Kavaklı, Güzide Aksu, Necil Kütükçüler, Christoph Klein, Veri Toplama veya İşleme: Neslihan Edeer Karaca, Nesrin Gülez, Elif Azarsız, Analiz veya Yorumlama: Neslihan Edeer Karaca, Necil Kütükçüler, Christoph Klein, Literatür Arama: Neslihan Edeer Karaca, Yazan: Neslihan Edeer Karaca.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Avrupa Nadir Hastalıklar Araştırma Projeleri (E-RARE) ile birlikte TÜBİTAK (Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu) tarafından maddi olarak desteklenmiştir (no.112S022). Vermiş oldukları desteklerden dolayı çok teşekkür ederiz.

#### Kaynaklar

1. Dale DC, Bolyard AA, Schwinger BG, et al. The severe chronic neutropenia international registry: 10-year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006;3:220-31.
2. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis: A new recessive lethal disease in man. *Acta Paediatr Scand* 1956;45:1-78.
3. Klein C. Congenital neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:344-50.
4. Klein C, Welte K. Genetic insights into congenital neutropenia. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:68-74.
5. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: Diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.
6. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, Kurugöl Z, Kutuculer N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: A study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr* 2006;48:19-24.
7. Boztug K, Klein C. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:21-6.
8. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96:2317-22.

9. Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, et al. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 2007;109:1817-24.
10. Smith BN, Ancliff PJ, Pizzey A, et al. Homozygous HAX1 mutations in severe congenital neutropenia patients with sporadic disease: A novel mutation in two unrelated British kindreds. *Br J Haematol* 2009;144:762-70.
11. Rezaei N, Moin M, Pourpak Z, et al. The clinical, immunohematological, and molecular study of Iranian patients with severe congenital neutropenia. *J Clin Immunol* 2007;27:525-33.
12. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007;39:86-92.
13. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiency). *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
14. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2009;144:459-67.
15. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med* 2009;360:32-43.