



## Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı  
Olgu Sunumu  
18.05.2023

Araş. Gör. Dr. Berfin Türkan



# Olgu-Hikaye

- 2 yaş 10 aylık kız hasta ,
- Doğum sonrası rutin muayenelerinde üfürüm saptanması sonrası Çocuk Kardiyolojiye yönlendirilmiş.
- Ventriküler septal defekt tanısı ile takip edilen hastanın **sık enfeksiyon öyküsü mevcut olup her kan sayımında nötrofil sayıları düşük** saptanmaktaymış.
- En son bize başvurusunun 10 gün öncesinde ateş ve nötropeni nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olan hastaya filgrastim(G-CSF) tedavisi başlanarak ,tarafımız Çocuk Hematoloji Polikliniğimize tedavisinin devamı ve takibi için başvurdu.

# Özgeçmiş

- Prenatal: Anne gebelik süresince USG kontrollerine düzenli gitmiş.
- Natal: Miadında 2900 gr NSVY ile doğmuş.
- Postnatal: Doğum ardından kısa süre sonra VSD(orta -geniş) tanısı almış. Kateterizasyon planı mevcut.
- Aşılar: Takvime uygun.
- Geçirdiği hastalıklar: 11 gün ateş yüksekliği ile yatışı mevcut. Ailesi bu enfeksiyon ardından yürümesinin gerilediği söylüyor.
- Alerji: Bilinen alerjisi yok.
- Geçirilmiş ameliyat öyküsü yok.

# Soygeçmiş

- Anneve baba sağ sağlıklı
- Anne baba arasında akrabalık mevcut.(Hala -dayı çocukları)
- 1.Çocuk: 21 Y sağ sağlıklı
- 2.Çocuk:20 Y sağ sağlıklı
- 3.Çocuk:Hastamız
- Ailenin 23 yıl önce 6 aylıkken ölen bir çocuk öyküsü mevcut.  
Bacağına abse? Nedenli 18 gün tedavi görmüş fakat ex olmuş.

# Fizik Muayene

- Boy :89 cm (97p)
- Vücut ağırlığı : 11 kg (60p)
- *Genel durumu iyi , vitalleri persentil içerisinde izlendi.*

# Fizik muayene

- Deri: Turgor, tonus doğal. Yara izi yok.
- Baş-Boyun: Saç ve saçlı deri doğal, kafa yapısı simetrik. LAP yok
- Gözler: Göz çevresi bilateral hiperemik. Bilateral ışık refleksi var. Her yöne göz hareketleri doğal.
- Anizokori yok, pupiller izokorik. Sklera ve konjonktiva doğal.
- KBB:Gingivit yok.

# Fizik Muayene

- Solunum Sistemi: Bilateral akciğer sesleri doğal. Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Dinlemekle ral, ronküs yok. Retraksiyon yok. Toraks deformitesi yok. Ekspiryum uzunluğu yok.
- Dolaşım Sistemi: S1+ S2+ Ritmik. **3/6 sistolik üfürüm**
- GIS: Batın rahat. Defans, rebound yok. Hepatosplenomegali yok
- Ürogenital Sistem: Haricen kız. Anomali yok.
- Ekstremiteler: Tonus doğal. Motor kuvvet doğal. Kas gücü 5/5
- Nörolojik muayene: Bilinç açık. Oryante, koopere. Kranial sinirler intakt. Serebellar sistem muayenesi doğal. Patolojik refleks yok.

# Laboratuvar

## Hemogram

WBC: 7150 mm<sup>3</sup>

NEU: **480 mm<sup>3</sup>**

LYM: 4270 mm<sup>3</sup>

MONO: 2150 UI

EOS: 140  $\mu$ L

BASO: 40  $\mu$ L

Hb: 11,3 g/dL

PLT: 238.000 mm<sup>3</sup>

MCV: 74fL

## Aralıklı alınan Hemogram

## Absolut nötrofil sayısı

10 mm<sup>3</sup>

0

90 mm<sup>3</sup>

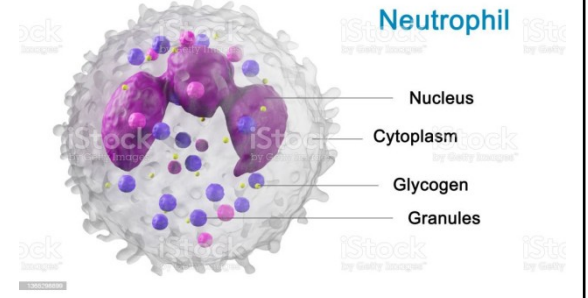
40 mm<sup>3</sup>

170 mm<sup>3</sup>

20 mm<sup>3</sup>



# Nötropeni



- Nötropeni, çocukluk çağlarında çok önemli hematolojik sorunlardan biridir.
- Konjenital ve edinsel nedenlerle meydana gelebilir.
- Nötrofil sayısının çok düştüğü durumlarda ( $<500/\mu\text{l}$ ) ister konjenital ister edinsel nedenlerle meydana gelmiş olsun, çok ciddi ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ortaya çıkabilir.
- Afrikalı, Yemenli ve Etiyopya Yahudilerinde  $1000 /\mu\text{l}$  civarındaki nötrofil sayısı normal kabul edilir ve artmış enfeksiyon riski oluşturmaz.

# Nötropeni tanımı

<12 ay : <1000 mm<sup>3</sup>

>12 ay : <1500 mm<sup>3</sup>

Hafif nötropeni: 1000-1500 mm<sup>3</sup>

Orta nötropeni: 500-1000 mm<sup>3</sup>

Ağır nötropeni: <500 mm<sup>3</sup>

# Nötrofil Sayısı Neden Düşer ?

Yapım Eksikliği: İnfiltratif hastalıklar

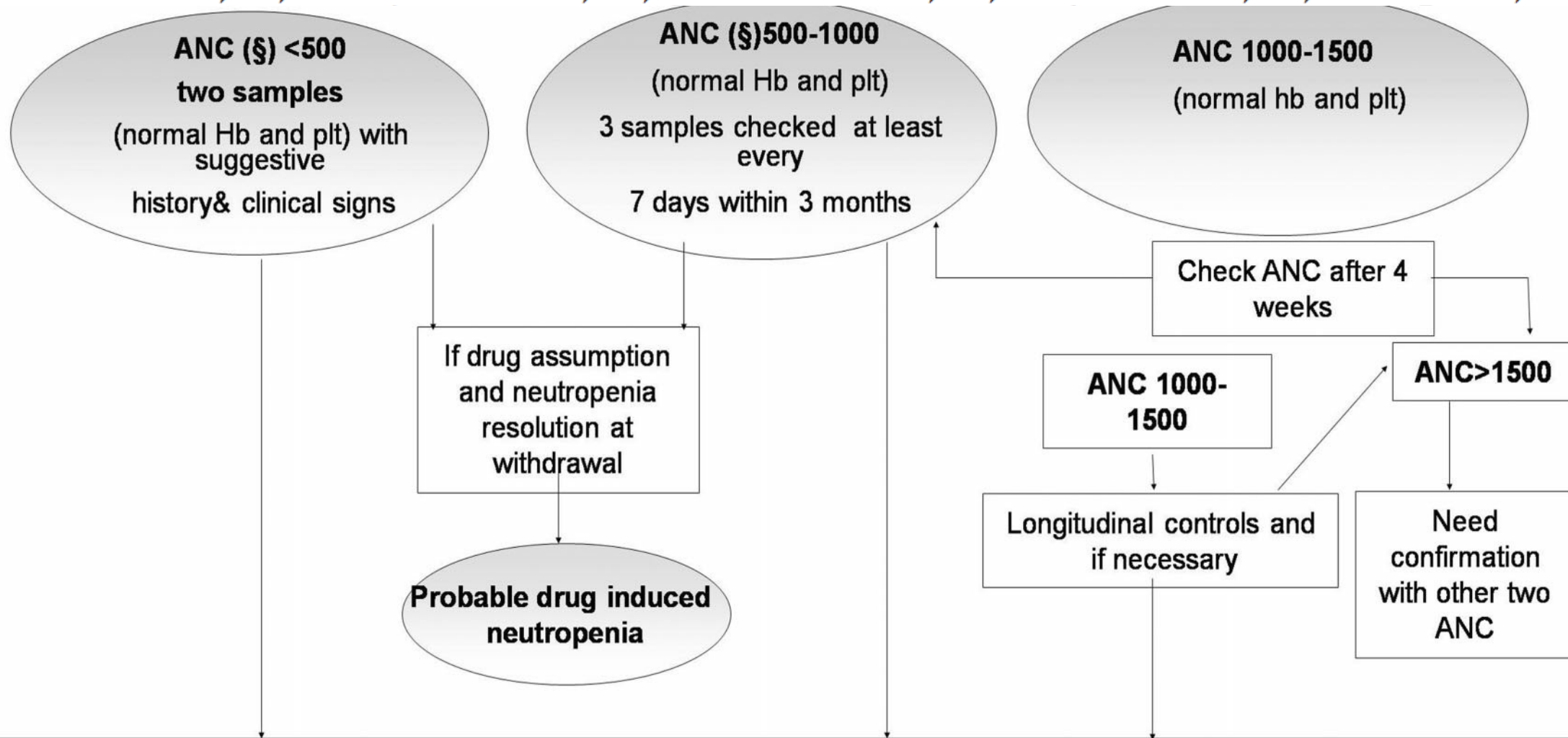
Yıkım Fazlalığı: Otoimmün hastalıklar

Kullanımın artması: Enfeksiyon

İnefektif yapılması: Nutrisyonel  
eksiklikler

# Congenital and Acquired Neutropenia Consensus Guidelines on Diagnosis From the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)

Francesca Fioredda, MD,<sup>1</sup> Michaela Calvillo, MD,<sup>1</sup> Sonia Bonanomi, MD,<sup>2</sup> Tiziana Coliva, MD,<sup>2</sup> Fabio Tucci, MD,<sup>3</sup>



## FIRST LEVEL INVESTIGATIONS

Kidney and liver function tests, serum electrolytes, CRP, immunoglobulin serum level, indirect anti-neutrophils antibody test, ANA, DAT, IAT hemogasanalysis, infection markers

# Patolojik Bulgular

- Anne baba arasında akrabalık
- 3/6 sistolik üfürüm (VSD nedeniyle Çocuk Kardiyolojiden takipli)
- Ağır nötropenin devamlılık göstermesi ,aralıklı enfeksiyon öyküsü
- 6 aylıkken apne nedeniyle kardeş ölüm öyküsü
- Ayırıcı Tanılarınız nelerdir?

# Ayırıcı Tanı

- Akkiz nütropeniler:
  - Enfeksiyonlar
  - İlaçlar
  - Otoimmün nütropeni
- Konjenital nütropeniler:
  - Siklik nütropeni
  - Konjenital nütropeni
  - Kronik benign nütropeni
  - Retiküler disgenesis
  - Schwachmann-Diamond s
  - Primer immun yet ilişkili nütropeniler
  - Myelokathexis

# Enfeksiyon ilişkili nütropeniler

- En önemli neden kemik iliğinde nütrofil üretiminin geçici olarak baskılanması.
- Çocuklarda nütropenin en sık nedeni k viral enfeksiyonlar.
- Kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, adenovirüs, koksakivirüs, hepatit A, hepatit B, parvovirus B-19, ebstein-barr virüs, sitomegalovirüs: yıkımda artış ve üretimde azalmaya yol açarak ,
- HIV: immun mekanizmalar ile nütropeniye neden olur.
- Stafilokok, pseudomonas, klebsiella, gram negatif enterik basiller, brusella, tüberküloz gibi bakteriyel enfeksiyonlar ile mantar enfeksiyonları da nütropeniye yol açabilir.
- Çoğunda nütropeni 3 aydan daha kısa sürer.

# Nötropeniye Neden Olan İlaçlar:

- Analjezik ve NSAİİ: Diklofenak sodyum , Ibuprofen
- Antiepileptik ilaçlar : Valproik asit, benzodiazepinler
- Kardiyovasküler İlaçlar: Digoksin, Furosemid
- Antibiyotik: Sefalosporin, tr/smx, Vancomisin
- Diğer: antitroid ilaçlar

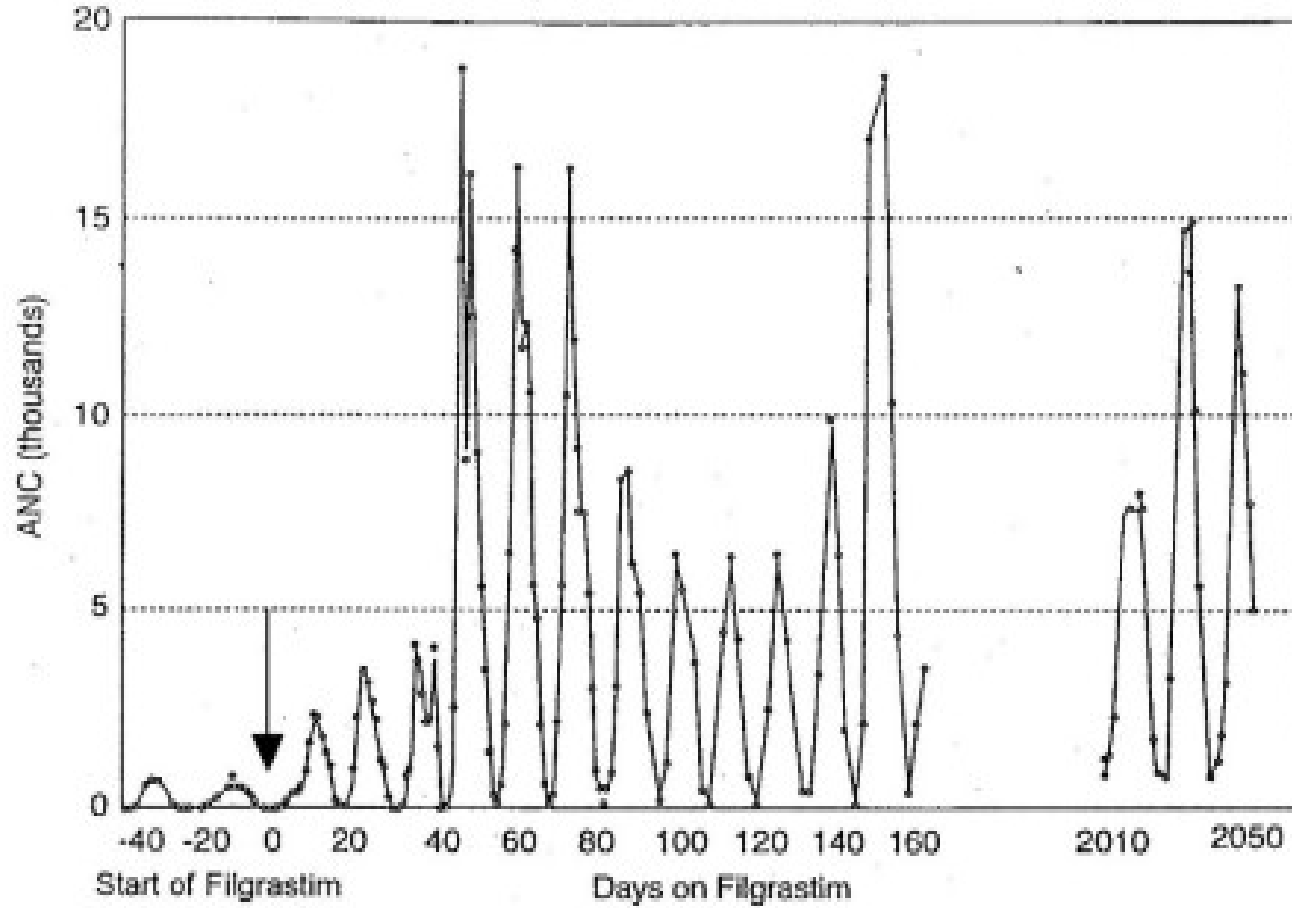


# Otoimmün nütropeni

- Nötrofillere karşı antikorların bulunduğu 6 ay ile 4 yaş arasındaki nütropenik çocuklarda artmış nötrofil yıkımı görülebilir.
- Nötrofillerdeki NA1, NA2, ND1, ND2 ve NB1 antijenlerine karşı oluşan otoantikorlara bağlı periferik nötrofillerin yıkılmasına bağlı oluşur.
- **Primer otoimmün nütropeni:** Daha çok kızlarda ve 2 yaş altındaki çocuklarda görülen, selim seyirli ve genellikle kendiliğinden düzelen nütropenidir. Kemik iliği normaldir. Tanıda altın standart antikorların gösterilmesidir. Tekrarlayan cilt ve üst solunum yolu enfeksiyonları görülür. Ağır enfeksiyonlarda immunglobulin ve G-CSF kullanılabilir.
- **Sekonder otoimmün nütropeni:** Genellikle erişkinlerde görülür. Otoimmün hastalıklarla birlikte görülür. Çocuklarda otoimmün hastalığı olan anneden doğan bebeklerde ve romatolojik hastalıklar, otoimmün lenfoproliferatif sendrom ve Evans sendromu akla gelmelidir.

# Siklik Nötropeni

- Her iki cinsi de eşit olarak etkilemekte olup, vakaların %25'i genetik neden belli. Otozomal dominant geçiş gösterenlerde nötrofil elastaz genindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır.
- Hastaların periferik kan nötrofil sayısında düzenli siklik dalgalanmalar görülmekte, bu dalgalanma genellikle 21 günde bir olmakla birlikte 14-35 gün arasında değişmektedir.
- Nötropenik dalgalanma döneminde ciddi nötropeni ( $<200 /\text{mm}^3$ ) görülmektedir.
- Ataklar arasında nötrofil sayıları normaldir ve hastalar semptomsuzdur.
- Nötropenik dönemde ağrılı ve derin oral aftlar, lenfadenopatiler, cilt enfeksiyonları, abse, pnömoni ve sepsis gibi ağır bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir.
- Düşük doz G-CSF ile nötropeni süresi kısalır, ataklar arası süre uzar ve klinik bulguları hafifler.



**Şekil 4.** Kandaki mutlak nötrofil sayısı siklik nötropeni hastalarında tipik bir paterndedir. G-CSF (filgrastim) tedavisi altında iken de dalgalanma vardır ancak nötropenik fazın derinliği azalmıştır.

# Konjenital nütropeni

Ağır nütropeni tipi	Etkilenen gen	Özellikler
ELA2 eksikliği (OMIM: 202700)	ELA-2	OB veya sporadik geçiş
HAX1 eksikliği (OMIM: 610738)	HAX-1	OÇ geçiş, nörolojik bulgular
G6PC3 eksikliği (OMIM: 611045)	G6PC3	OÇ geçiş, yüzeysel venlerde belirginleşme, kalp bulguları ve ürogenital anomaliler
X' e bağlı nütropeni (OMIM: 300392)	WAS	X'e bağlı geçiş, T ve doğal öldürücü hücrelerde düşüklük eşlik edebilir
GFI-1 eksikliği (OMIM: 600871)	GFI1	OB geçiş, B ve T lenfositlere düşüklük eşlik edebilir

• Ayrıca: SBDS, CXCR4, PT14 ve RUNX1 gen mutasyonlarında nütropeni görülür

- Hastamızın genetik sonucunda HAX 1 geninde c.368.381 del(p.Gln123leufter4) homozigot mutasyonu saptanmıştır.

# Doğuştan ağır nütropenide fenotip-genotip ilişkisi

## *The phenotype-genotype relationship in severe congenital neutropenia patients*

Safa Banş<sup>1,2</sup>, Elif Karakoç Aydiner, Ayça Krykım, Havva Hasret Çağan, Kaan Boztug\*, Işıl Barlan

*T.C. Sağlık Bakanlığı, Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

*\* Research center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences (CeMM), Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Viyana, Avusturya*

### **Özet**

**Amaç:** Doğuştan ağır nütropeni, yaşamın erken döneminde sepsis, apse, omfalit, diş eti iltihabı gibi enfeksiyon bulgularıyla karşımıza çıkan nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Çalışmamızda genetik tanısı konulan hastalarımızın mutasyonları ile klinik bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde takip edilen toplam altı hastanın klinik, laboratuvar ve tedavi verileri elde edilerek hem hastalara, hem de diğer aile bireylerine (ebeveynler ve çocuklar) mutasyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Doğuştan ağır nütropeni nedeniyle izlenen altı olgunun erken dönemde en sık apse, otit ve diş eti iltihabı nedeniyle başvurduğu gözlemlendi. Dört olguda *HAX-1*, iki olguda *G6PC3* mutasyonu saptandı. Glükoz-6-fosfataz katalitik alt birim 3 mutasyonu olan olgularda yüzeysel deri venlerinde belirginleşme, meme başı çöküklüğü, üçgen yüz görünümü vardı. HS1-ilişkili protein X-1 mutasyonu saptanan olgularda gelişme geriliği, konuşamama, konvulziyon ve öğrenme güçlüğü gözlemlendi.

**Çıkarımlar:** Tekrarlayıcı, ağır enfeksiyon öyküsü olan olgularda öncelikle nötrofil sayısına dikkat edilmesi, değişik klinik bulgularla başvuranlarda erken tanı ve tedavi açısından gen analizinin yanı sıra genetik danışmanın yapılması önemlidir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 272-7*)

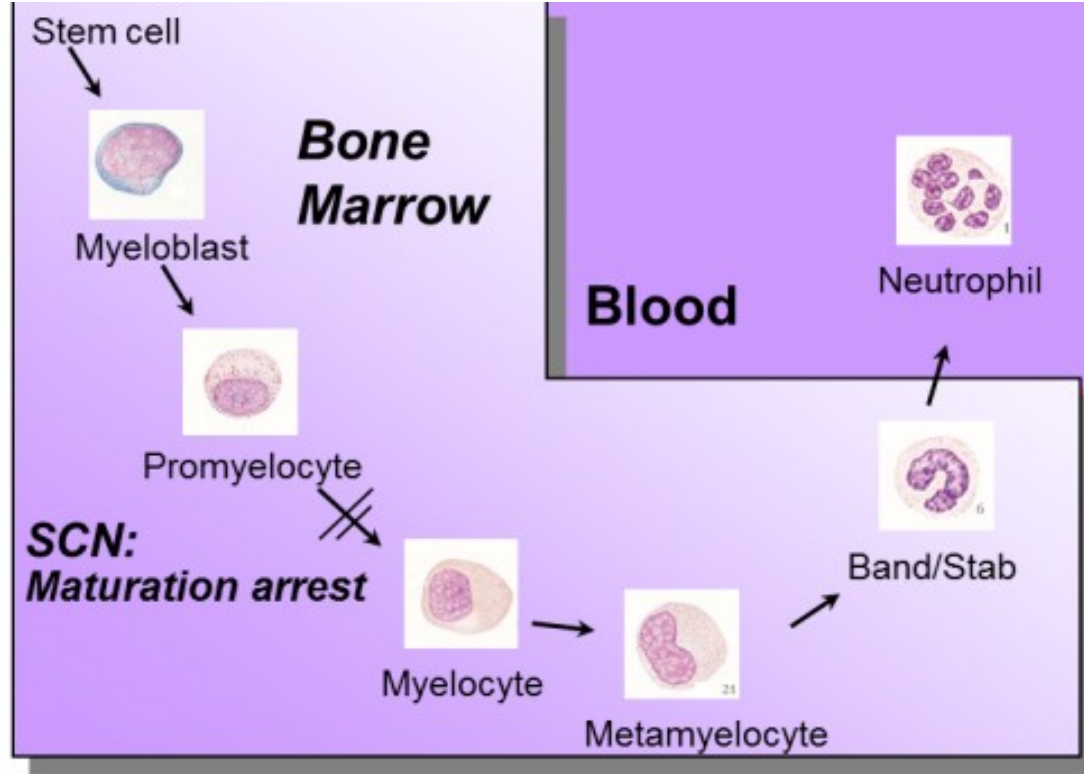
**Anahtar sözcükler:** Doğuştan ağır nütropeni, *G6PC3*, *HAX1*, Kostmann hastalığı

# Konjenital n6tropeni

## Klinik Seyir:

- Konjenital n6tropeni yaşamın ilk yıllarında omfalit, otitis media, 6st solunum enfeksiyonu, pn6moni, deri abseleri, karaciğer abseleri ile belirtiler verir.
- Hastalarda n6tropeniye ek olarak hafif anemi ve trombositoz g6r6lebilir.

# Konjenital Nötropeni



Şekil 3. Sağlıklı bireylerde, Nötrofilik granülosit segmente nötrofile dönerek kemik iliğini terk eder ve kana karışır. Konjenital nötropenide öncül hücre aşamasında iken olgunlaşma basamağında duraklama olur.

- Patogenez:
- ELA-2 ve HAX-1 gen mutasyonları sonucu prematür nötrofillerin apoptozisinin arttığı görülmüş.

# Konjenital n6tropeni

- G6PC3 gen mutasyonları nedeni ile oluşan kronik n6tropeni çok nadir g6r6len otozomal resesif bir kalıtımsal hastalıktır.
- G6PC3 (Glukoz-6- Fosfataz, Katalitik Subunit 3 ) - geni, Glukoz-6- Fosfatın enzimatik aktivitesini d6zenler. Ancak bu gendeki değişiklikler Glikojen depo tip 1b'deki gibi şeker metabolizmasında değişikliği neden olmaz.
- Bu hastalarda n6tropeni dışında, kısa boy veya gelişme geriliği, kardiyak ve 6rogenital malformasyonlar, belirgin subkutan venler iç kulak işitme kaybı gibi şikayetler de olabilir (Dursun Sendromu).



# Konjenital n6tropenide tedavi

- Konjenital n6tropeni tedavisinde G-CSF kullanılır. Hastalar %95 oranında bu tedaviye cevap verir. Enfeksiyonları 6nlenir.
- İlaç yan etkileri arasında kemik ağrısı, splenomegali, hepatomegali, trombositopeni, vaskulitler bulunur.
- Bazı hastalarda nadir de olsa G-CSF kullanımına baēlı MDS ve AML g6r6lme riski arttıēı saptanmıştır.
- Aēır konjenital n6tropeni (Kostmann) ok erken yaşda ciddi enfeksiyonlar olabilir. Bu hastalarda ve G-CSF yanıtızsız hastalarda hematopoetik k6k h6cre nakli yapılmalıdır.

# Granülosit-Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF)

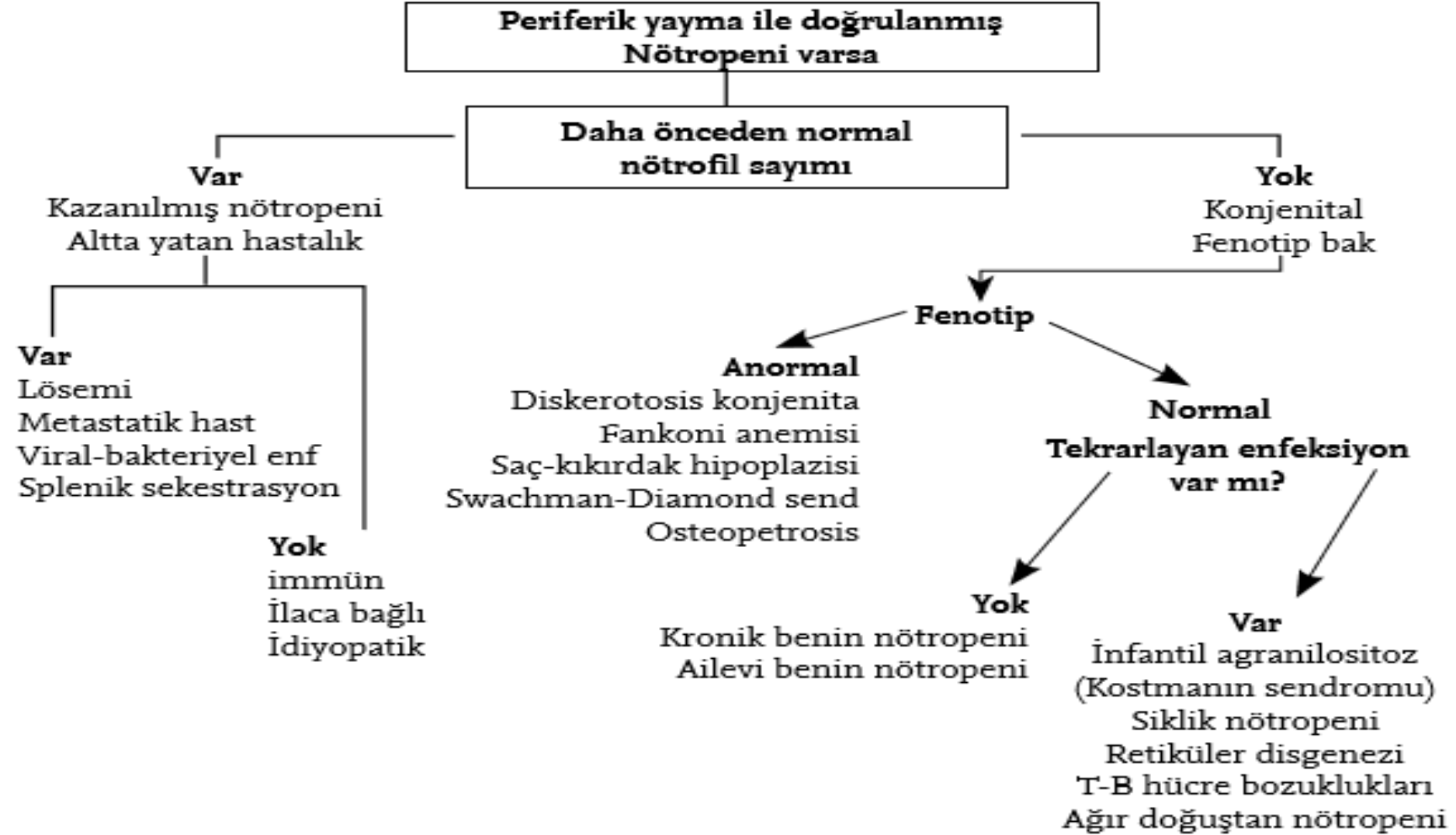
- G-CSF, olgun nötrofillerin üretimini sağlamak yanı sıra aktivitelerini (örn. Bakteri öldürme fonksiyonu gibi) de destekler.
- Granülositlerde bulunan bir reseptör aracılığı ile G-CSF hücrelere bağlanır ve hücreye olgunlaşması, bölünmesi ya da fonksiyonlarını arttırması için sinyal yollar.
- Konjenital nötroopenili hastalar kendi G-CSF'lerini üretirler, fakat Nötrofil azlığını kompanze edebilmeleri için çok daha yüksek dozlarda G-CSF'e ihtiyaç duyarlar.
- Vücutta üretilen G-CSF'in neden yetersiz olduğu halen bilinmemektedir. Bu nedenle (ilaç olarak) GCSF'e ihtiyaç vardır.

# Klinik Seyir

- HAX 1 gen mutasyonu olan hastamıza Filgrastim tedavisi haftada 3 kere 75 mcg olacak şekilde başlandı.
- Yakın kontrol tarihleri Hedef nütrofil sayısı 1000 mm<sup>3</sup> ve üzeri olarak belirlendi.
- **G-CSF sonrası nütrofil: 2510/mm<sup>3</sup>**
- Yürümede zorlanma olan hastanın çocuk nöroloji tarafından tetkikleri planlandı. EMG doğal saptanan hastanın kranial MR görüntülenmesi planlandı.

# Yapısal kalp anomalileri -konjenital nütropeni

- Barth sendromu: x-e bağılı dilate kardiyomyopati ve nütropeni
- G6PC3: ürogenital anomali, Chron hast, yüzeyel venlerde belirginlik, primer pulmoner hipertansiyon, büyüme geriliği
- Poikiloderma-nütropeni sendromu
- Glikojen depo hast. tip 1b



# Eve götürülecek mesajlar

- Sık enfeksiyon öyküsü, aralıklı bakılan hemogram tetkiklerinde nötropeni varlığı ,kalp anomalileri, nörolojik bulgulara sahip hastalarda konjenital nötropeniler akılda tutulmalıdır.
- Genetik tanı tetkikleri bu hastalarda unutulmamalıdır.

# Teşekkürler...

