

## \*KOSTMANN SENDROMU: BİR VAKA RAPORU

### KOSTMANN SYNDROME: A CASE REPORT

<sup>1\*\*</sup>Devrim Deniz ÜNER, <sup>1</sup>Bozan İZOL, <sup>2</sup>Mehmet Sinan DOĞAN, <sup>1</sup>Betül TOSUN,  
<sup>1</sup>Miraç ELBİR

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. DİYARBAKIR.

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Dişhekimliği A.D. DİYARBAKIR.

#### Özet

Kostmann sendromu (Şiddetli konjenital nötrojeni), kemik iliği olgunlaşmasının promiyelit safhada duraklaması sonucu kanda dolaşımda olan nötrofillerin azalması ve enfeksiyonla karakterize nadir görülen bir hematolojik rahatsızlıktır. Kostmann hastalarının oral bulguları periodontitise benzer şekilde alveolar kemik kaybı ve oral ülserlerdir. Bu vaka raporunda oral ülserler, periodontitise benzer alveolar kemik yıkımı saptanan ve tedavi için G-CSF kullanan 11 yaşındaki bir kostmann hastası anlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kostmann sendromu, periodontal yıkım, oral ülserler, prepubertal periodontitis.

#### Abstract

Severe congenital neutropenia (Kostmann syndrome) is a rare hematological disease characterized by a selective decrease in circulating neutrophils, bone marrow maturation arrest at the promyelocyte stage, and occurrence of infections. Various oral findings such as periodontitis, alveolar bone loss and ulceration may be seen in Kostmann patients. A case is presented of a 11 years old boy with Kostmann syndrome, recurrent oral ulcerations and significant periodontal breakdown resembling prepubertal periodontitis. He was given subcutaneous granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) for treatment.

**Key Words:** Kostmann syndrome, periodontal breakdown, oral ulceration, prepubertal periodontitis.

#### Giriş

Kostmann sendromu (KS), ilk kez 1956 yılında İsveçli bilim adamı R. Kostmann tarafından tanımlanmıştır. Kostmann, promiyelosit/miyelosit evrede miyelopoeziste blok gelişen ciddi nötrojenili 6 hasta bildirdi (1). Kostmann olgularında hayatın ilk ayından itibaren omfalit, otitis media, pnömoni, abseler ve genelde stafilokok, streptokok, psödomonas ve mantar üremeleri dikkati çeker. Nötrofil sayısı 200/mm<sup>3</sup> ün altındadır. Kompansatuvar olarak eozinofili ve monositoz görülebilir. Hafif anemi ve trombositoz da olabilir. Kemik iliğinde miyelopoezin promiyelosit veya miyelosit düzeyinde duraklaması dikkati çeker (maturasyon arresti). Kostmann sendromunun nedeni, ELANE genindeki mutasyonların nötrofil elastaz düzeyini

azaltması bunun da apoptozu artırması olarak tarif edilmektedir (2).

Hastalar yaşamlarının ilk aylarından itibaren tekrarlayan pnömoni, otitis media, gingivitis ve üriner sistem enfeksiyonları geçirmektedirler. Hastaların %50'si bir yaşından önce enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmekte olup, 5 yıldan fazla sağ kalım oranı % 30'dur. Genellikle bu hastalarda S. aureus, E. coli, P. aureginosa enfeksiyonları görülmektedir (3).

Nötrofillerin eksikliği enfeksiyon için ortam hazırlayan başlıca etkidir. Enfeksiyon riski kandaki mutlak nötrofil sayısının (ANC) 0.5 × 10<sup>9</sup>/L 'den daha az olmasıyla artmaktadır (4). Bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofiller konak savunması ve akut enflamasyon için kritik öneme sahiptirler (5).

Uygun bir tedavi için bir çok araştırmada kortikosteroidler, immunosüpresif ilaçlar kullanılmış olmasına rağmen yan etkilerinden dolayı uzun süreli başarı sağlanamamıştır. Uzun süreli takip ve antibiyotik kullanımı yıllar boyunca tedavinin temelini oluşturmuştur (6,7). Son yıllarda G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) kullanılması tedavide büyük başarı sağlamıştır (8). Hastaların büyük bir çoğunluğu düşük doz G-CSF'ye yanıt vermektedir. G-CSF, miyelositlerdeki

\*Türk Periodontoloji Demeğinin 44. Bilimsel kongresinde poster olarak kullanılmıştır.

#### \*\*İletişim Adresi

Dr. Devrim Deniz ÜNER  
Dicle Üniversitesi  
Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.  
21280 Diyarbakır

e-mail: [dvrmdnznr@gmail.com](mailto:dvrmdnznr@gmail.com)

matürasyon duraklamasını düzelterek nötrofillerin sayısını artırmakta ve enfeksiyon sıklığını azaltmaktadır. G-CSF'ye yanıtız olanlarda ise kemik iliği transplantasyonu yapılmaktadır (9,10). Ancak bazı hastalarda G-CSF tedavisi sonrası akut myeloid lösemi veya displazi görülmektedir. G-CSF tedavisinin, altta yatan myeloid kök hücre defektinin maligniteye dönüşümünü tetikleyebileceği ayrıca ortalama yaşam süresini arttırdığı için malignite görülme olasılığını arttırabileceği bildirilmektedir (3).

Nötrofillerin ağız mukozasını bakterilere karşı koruma rolü olduğu için gingivitis ve oral ülserler bu hastaların ilk olarak karşı karşıya kaldığı problemlerdir. Hayatlarının ilk yılında bu hastalarda gingivitis ve stomatitis görülebilir (1). Gingivitis ve dudak ülserasyonları en sık karşılaşılan oral problemlerdir (5). Nötropenik ülserasyonlar çoğunlukla major klinik bulgu olarak ortaya çıkmaktadır (11,12). Periodontal problemler marjinal gingivitisten, süt ve daimi dişleri etkileyen yaygın kemik kaybına kadar değişiklik gösterirken, tipik olarak prepubertal periodontitise benzerlik göstermektedir (13,14). Birçok vaka çalışmasında papillerin ve dişeti kenarının büyümesi, ödematöz ve eritemli bir hal alması, sondlamada kanama bildirilmiştir (15).

### Olgu

Kliniğimize dişeti kanaması ile başvuran 11 yaşındaki erkek hastanın medikal öyküsünde kostmann sendromuna rastlanıldı. Hastanın anne, baba ve diğer kardeşlerinde herhangi bir sistemik hastalık olmadığı öğrenildi. Hasta kliniğimize gelmeden yaklaşık 3 hafta önce sağ submandibular bölgesindeki apse için 1 hafta pediatrik hematoloji kliniğinde tedavi görmüş. Hasta taburcu edildikten sonraki 1 hafta boyunca ilaç olarak ceclor 375 mg tb. kullanmış. Hasta halen Kostmann sendromu için G-CSF 500.000 Ü/KG'ünde kullanılmaktaydı. Yapılan kan tetkikleri sonucunda Hb: 11.6, RBC:4,7, WBC:7.62, PLT: 643, LYM: 4.82 (0.6 -3.4), NEU: 0.047 (2.0 – 6.9), CRP: 0.31 olduğu görüldü. Nötrofil değerinin normal sınırın altında olması yapılacak tedavinin başarısız olacağına işaret etmekteydi. Nötropenili hastaların tedavisine başlamadan önce mutlak nötrofil sayısının normal değerlerde olması önemlidir. CRP değerinin düşük olması hastamızda ciddi bir enfeksiyon yada bağdokusu rahatsızlığının olmadığını Cilt / Volume 16 · Sayı / Number 1 · 2015

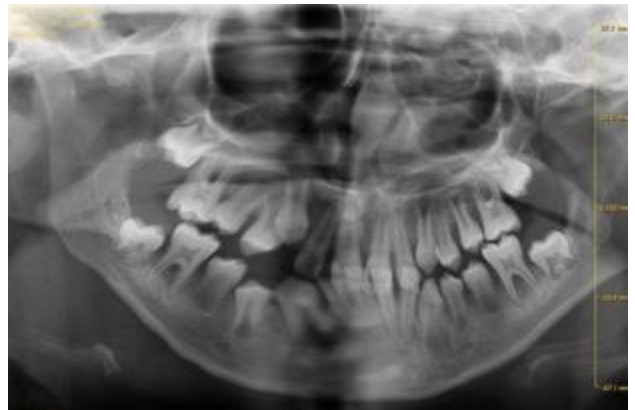
göstermekteydi. Yapılan oral muayene ve radyolojik tetkikler sonucunda hastada fazla miktarda dişeti kanaması, bazı dişlerde 7mm' ye kadar cep varlığı, dişlerde mobilitate, aşırı derecede plak birikimi, ağzın bazı bölgelerinde oral aftlar saptandı (Res-1, Res-2, Res-3).



Resim 1.



Resim 2.



Resim 3.

Nötrofill değerlerinin düşük olması nedeniyle hastanın doktoru ile konsültasyon yapıldı. Hastanın akut şikayetlerini gidermek için başlangıç periodontal tedavi yapılmasına karar verildi. Hastanın motivasyonunu sağlamak için oral hijyen eğitimi verildi. Hasta daha önceden antibiyotik tedavisine başladığı için hastaya sadece % 0.2 klorheksidin glukoronat içerikli gargara (KLOROBEN 200 ml-Drogsan-İstanbul-Türkiye) önerildi, Hasta bir hafta sonra kontrol randevusunda tekrar kontrol edildi (Res-4, Res-5, Res-6) ve 2 ay sonra tekrar kontrol edildi (Res-7). Hasta halen kontrol altındadır.



Resim 6.



Resim 4.



Resim 7.



Resim 5.

### Tartışma

Kostmann sendromu bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturan ve nadir görülen bir immün yetmezlik hastalığıdır (16). Kostmann sendromunda klinik çoğu zaman ilk altı ay içinde omfalit, apse oluşumu, otit, diş eti iltihabı ve pnömoni gibi ağır enfeksiyon tablosu ile bulgu verir. Diğer birincil immün yetersizliklerde daha fazla görülen sinüzit, pnömoni ve ishalden farklı olarak apse, ülser, diş eti iltihabı bulgularının varlığında nötrofil sayısının düşüklüğü bu tanıyı düşündürmelidir. Kemik iliği incelemesinde granülositer serinin erken evresinde gelişim duraklaması görülmekle beraber son yıllarda kemik iliğinde nötrofil gelişimi normal olan olgularda tanımlanmıştır (17).

Nötrofil sayısının azalmasına bağlı olarak konak yanıtının değişmesi sonucu gingivitis, agresif periodontal yıkım, ödem, periodontal cepler ve dişlerde mobilite gibi

periodontal hastalık belirtileri erken yaşlarda ortaya çıkar. Bu durum prepubertal periodontitis veya hızlı ilerleyen periodontitise benzerlik gösterir ve süt dişlerinin erken kaybına neden olur (15,18,19).

1999 sınıflamasından önceki çalışmalar ciddi genetik rahatsızlıkların periodontal hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu sistemik rahatsızlıkların en büyük özelliği plağa karşı verilen konak cevabının bozulması şiddetli kemik kaybı ile birlikte diş kaybının görülmesidir. Bu grup rahatsızlıklar arasında; nötro-peni, hipofosfatazya, lökosit adezyon eksikliği, papillon-lefevre, histiyositozis-x ve agranülositozis sayılabilir (20). Ayrıca diabette bu hastalıklar gibi immun yanıtı etkiler (21). Bizim olgumuzda da sondlamada kanama, alveol kemik kaybı, dişetinde ödem ve hiperemi, bazı dişlerde mobilite, furkasyon problemleri gibi ciddi periodontal problemler vardı bu durum bize sistemik bir rahatsızlığı düşündürmekteydi.

Tedavi edilmediğinde öldürücü olan enfeksiyonlardan sıklıkla stafilkoklar, streptokoklar, gram negatif basiller ve mantarlar sorumludur (4). Bizim olgumuzun anamnezinde 1 ay önce sağ submandibular loj bölgesinde bir enfeksiyon geliştiği ve bunun için hastanede 1 hafta kadar süreyle tedavi gördüğü öğrenildi.

Akut enfeksiyon ile mücadeleyle uzun dönem başarı için antibiyotiklere ek olarak kortikosteroid, androjen, splenektomi, yada sitotoksik tedavi gibi çeşitli yöntemler vardır (22). Son yıllarda granulopoiezi stimüle etme ve dolaşımdaki nötrofil sayısını arttırmak için G-CSF kostmann sendromlu hastalarda kullanılmaya başlanmıştır (23,24,25). G-CSF biyolojik etkisini, nötrofillerin yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanarak gösterir (26,27). Bizim olgumuzda da hastamız düzenli olarak G-CSF kullanılmaktaydı.

Bu tür hastalarda periodontal hastalığın kontrolü için enfeksiyon ve bakteriyel plak ile mücadele edilir. Bunun içinde kimyasal ve mekanik metot kullanılır. Antibiyotik ve antiseptik kullanımı kimyasal metot ve dişlerdeki tartarın kaldırılması mekanik metot olarak bilinir. Sistemik hastalığın çeşidine göre çeşitli tedavi yaklaşımları vardır. Örneğin Chediak-Higashi sendromunda antibiyotikler başarısız olurken kostmann sendromunda profilaktik olarak klindamisin verilir. Papillon-Lefevre sendromunda ise tedavinin merkezini oral hijyenin artırılması ve antibiyotik kullanımı oluşturur (28). Kostmann sendromlu hastalarda

oral bölgedeki komplikasyonları önlemenin en temel yolu iyi bir oral hijyen sağlama ve düzenli profesyonel kontrollerdir (29). Bizim olgumuzda düzenli olarak üç ayda bir kontrol edilmektedir.

Sonuç olarak kostmann sendromunun belirtileri yaşamlarının ilk yıllarında ağızda çıktığı için bu hastalık diş hekimleri için önem arz eder. Kostmann sendromlu hastalarda erken teşhis ve tedavi hayat kurtarıcı olduğu için erken dönem periodontitisli hastalar diş hekimleri tarafından daha iyi değerlendirilmeli ve prepubertal periodontitise (agresif periodontitis) sebep olan sistemik durum çok iyi bilinmelidir.

### Kaynaklar

1. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. Acta Paediatr Scand 1956; 45:1.
2. Berliner N, Horwitz M and Loughran TP: Congenital and acquired neutropenia. Hematology Am Soc Educ Program. 2004 pp:63-79
3. Yakisan E, Scbirg E, Zeidler C, et al. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). J Pediatrics 1997 ; 131:592-7.
4. Boxer LA, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. Semin in Hematol. 2002;39:75-81. [PubMed]
5. Laurence A Boxer, M.D, Severe Congenital Neutropenia: Genetics and Pathogenesis, Trans Am Clin Climatol Assoc. 2006; 117: 13-32. PMID: PMC1500938
6. Beaupain B, Leblanc T, Reman O, Hermine O, Vannier JP, Suarez F, et al. Is Pegfilgrastim Safe and Effective in Congenital Neutropenia? An Analysis of the French Severe Chronic Neutropenia Registry. Pediatr Blood Cancer 2009; 53(6):1068-73.
7. Shannon K. Reconsidering how we treat severe congenital neutropenia. Blood 2006; 107(12):4575-6.
8. Bonilla MA. Disorders of white blood cells. In Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Lanzkowsky ed, 5th edition, Amsterdam, Elsevier, 2011, pp:272-320
9. Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, Kinsey SE. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony stimulating factor. Semin Hematol 2002; 39:13440.
10. Hubel K, Engert A. Clinical applications of granulocyte colony stimulating factor: an update and summary. Ann Hematol 2003; 82:207-213.9. Page RC, Bowen T, Altman L, et al. Prepubertal periodontitis. Definition of a clinical disease entity. J Periodontol 1983;54:257-71.
11. Gates GF. Chronic neutropenia presenting with oral lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1969;27:563-7.
12. Barrett AP. Neutropenic ulceration. A distinctive clinical entity. J Periodontol 1987;58:51-5.
13. P richard JF, Ferguson DM, Windmiller J, Hurt WC. Prepubertal periodontitis affecting the deciduous and permanent dentition in a patient with cyclic neutropenia. J Periodontol 1984;55:114-22.
14. Lindhe J. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. In: Lang NP, Karring T (eds). Copenhagen: Wiley- Blackwell; 1997.
15. Hakki SS, Aprikyan AA, Yildirim S, et al. Periodontal status in two siblings with severe congenital neutropenia: diagnosis and mutational analysis of the cases. J Periodontol 2005; 76: 837-844.
16. Boztug K, Welte K, Zeidler C, et al. Congenital neutropenia syndromes. Immunol Allergy Clin North Am. 2008;28(2):259-75

17. Banka S, Chervinsky E, Newman WG, et al. Further delineation of the phenotype of severe congenital neutropenia type 4 due to mutations in G6PC3. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 18-22.
18. Sağlam F, Atamer T, Oman U, Soidinç M, Kiraç K. Infantile Genetic Agranulocytosis (Kostmann Type). A Case Report. *J Periodontol* 1995; 66:808-10.
19. Carlsson G, Wahlin YB, Johansson A, Olsson A, Eriksson T, Claesson R et al. Periodontal disease in patients from the original Kostmann family with severe congenital neutropenia. *J Periodontol* 2006;77:744-51.
20. Stabholz A, Soskolne W.A, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology* 2000 2010; 53: 138-153.
21. Tuba Talo Yıldırım, Filiz Acun Kaya. Agresif Periodontitis. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2011,15-23
22. Dale DC, Guerry D, Wewerka J, et al. Chronic neutropenia. *Medicine* 1979;58:128-44.
23. Kirstila V, Sewon L, Laine J. Periodontal disease in three siblings with familial neutropenia. *J Periodontol* 1993;64:566-70.
24. Jakubowski AA, Souza L, Kelly F, et al. Effects of human granulocyte colony-stimulating factor in a patient with idiopathic neutropenia. *N Engl J Med* 1989;320:38.
25. Sorin MS. Cyclic neutropenia: Dental observations, treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Pediatr Dent* 1993;17:183-8.
26. Boxer LA, Hutchinson R, Emerson S. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of patients with neutropenia. *Clin Immun Immunopathol* 1992;62:Suppl:39-46.
27. Uzumaki H, Okabe T, Sasaki N, et al. Characterization of receptor for granulocyte colony-stimulating factor of human circulating neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;156:1026-32.
28. Ullbro C, Brown A, Twetman S. Preventive periodontal regimen in Papillon-Lefevre Syndrome. *Pediatr Dent* 2005;27:226-32.
29. Defraia E, Marinelli A. Oral manifestations of congenital neutropenia or Kostmann syndrome. *J Clin Pediatr Dent* 2001; 26: 99-102.