

PERIODIC NEUTROPENIA (CYCLIC NEUTROPENIA)

Dr. İrfan KAYAALP (x)

ÖZET

Periodik nötropeni hakkında kısa bilgi verildikten sonra, böyle bir ailenin fertleri üzerinde klinik ve laboratuvar çalışmaları yapılmış olup, hastanın kız kardeşi hariç, babaannesi, babası ve annesinden 12-18 yaşlarına kadar, ülserli boğaz ağrısı görülmesine karşılık bu yaştan sonra görülmediği anlaşılmıştır. Karakteristik siklik nötropeni, bilhassa babaannesinde tesbit edilmiş, anne ve kız kardeşinde akyuvarlar daim 9.000/mm³ den, nötrofiller ise % 40 dan daha az bulunmuştur.

GİRİŞ

Periodik nötropeni, nedeni bilinmeyen ve muntazam aralıklarla seyreden ender bir hastalıktır. Otoimmün bir sebebe bağlanmak istemiş fakat bulunamamıştır. Genellikle süt çocuğu çağında başlar, bazanda ileri yaşlara kadar gözden kaçabilir. Çoğu kez süt çocuğu çağında başlaması, hastalığın kongenital olduğunu düşündürmektedir. Bir hastanın babasında semptomlar olmaksızın sadece lökopeni olması genetik ile alakasını gösterir. Vak'alar belki sanıldığından daha çoktur; ancak araz verecek kadar ağır olan vak'aları tanıyabiliyoruz, bundan dolayı hastalık tesbit edilen bir şahsın akrabalarını rutin olarak araş-

tırmak yerinde olur. Semptomlar genellikle infeksiyonla ilgili olup hal-sizlik, ateş, oral ülserlerdir; ayrıca boğaz ağrısı, baş ağrısı, intermitant artralji, mental depresyon, konjunktivit, lenfadenit fronkuloz ve deri altının lokal abseleri görülebilir. Bu belirtiler ortalama 21 günlük aralarla tekrar edip 4 ile 7 gün sürekli, ekseriya infeksiyonla beraberdir. Bu periodisite 14 ile 28 gün arasında değişir. Siklik nötropenin diğer periodik bozukluklara (periodik ateş, selim paroksizmal peritonit ve intermitant artralji gibi) yakınlığı muhtemeldir. Agammaglobulineminin, vak'aların bir kısmında varolduğu söylenir isede,

x Çocuk Hastalıkları ve Sağlık Doçenti, Halen A.B.D. de.

bu pek olanaklı değildir. Good aynı hastada her iki hali de müşahade etmiştir.

Hastada bazı hallerde nötropenin siklik değişikliğine bağlı olmayarak dalgalanan hiper-gamaglobulinemi vak'aları tesbit edilmiştir. Bir çok otörler ise hipergamaglobulineminin ve çok muhtemelen bunun sonucunda eritrosit sedimentasyonunun arttığını göstermiştir. Periodik nötropenide eritrosit ve trombositler etkilenmemiştir. Lökosit sayısı ekseriya $4000/mm^3$ yahut aşığına düşüp, hecmeler esnasında nötrofiller % 15 den daha aşağı olabilir. Nötrofillerin çoğu normal halda bile "toksik Nötrofiller" şeklinde olup büyük bazofilik granülleri çerirler. Monositler de siklik değişiklik gösterir, keza % 10-15 kadar eozinofil görülebilir ki, bunlar kompansasyon vazifeleri görmüş olurlar. Bu hastalar ağır infeksiyolara agronulositozisli hastalar kadar duyarlı değillerdir; Bu hal muhtemelen periodik nötropenide artmış olan monositlerin verdiği koruyuculuktan dolayıdır.

Klinik semptomlar: ekseriya, nötrofillerin sirkülasyondan kaybolmasından 1 ile 3 gün önce meydana çıkar. (2) Hemen bütün vak'alar da kemik iliği, hecmeler arasında normosellüler olup, hecmeler esnasında miyelositlerde siklik değişiklik gösterir. Periferik kandaki bu değişiklik, kemik iliğindeki granülosit serinin maturasyonundaki blokajı ile ilgilidir.

Kemik iliğindeki nötrofillerin erken hücreleri olan retikulum, miyoblast, promiyosit hücrelerin normalden daha fazla olması ve bilhassa nötrofillerin kanda artmasından önce

daha çok yükselmesi bize iki defektin olduğunu gösterir:

- 1- Primitif retikulum hücresinden, nötrofillerin heteroplastik olgunlaşmasının periodik başarısızlığı,
- 2- Promiyosit aşamada gelişmede daimi defekt. Promiyositlerin artması, heteroplastik olgunlaşma normal olarak başladığı zaman çok yükseğe çıkar.

Muhtemel olarak bu prodüksiyonu kontrol edenin, hipotal-emik-pituiteri mekanizmasının olduğu söyleniyor.

Nötrofil Fonksiyonu Üzerine Deneysel Çalışmalar:

Periodik nötropenin lökopenik döneminde veya aplastik anemi vak'alarında tifo aşısı yapıldığında antikor teşekkülü normal bulunmuştur. (Protein antijenine karşı entitoksin, agglütinan; inaktif virutik ajanlara karşı liposakarit yahut kompleman fikse eden ve virus nötrolize eden antikorlar gibi). Buradan anlaşılan nötrofillerin antikor yapımında rolü olmadığıdır. Hastalıkların akut döneminde eritrosit sedimentasyonun süratlenmesi, plazmadaki fibrinogenin., globulinler, heparin -presitabl komponentlerin artması ve C-reaktif protein, nötrofiller tarafından husule getirilemez; çünkü siklik nötropenine sedimentasyon artması hariç yukarıda bapsettiğimiz "acute phase reactantları" normal kalır ki, buda siklik nötropenin infeksiyöz olmadığına delalet edebilir. Gram negatif bakteri endotaksinlerine karşı lokal reaksiyonların husulündede (ateş, halsizlik, baş ağrısı, titreme v.s gibi) nötrofillerin sorumluluğunun olmadığı iddia edilmiştir; Normal kimselerde antijenle veya Fiziksel husule getiriler inflamatu-

ar cevapta, evvela o yere histiositlerin, 30-60 dakika sonra nötrofillerin geldiği ve 4-6 ıncı saatte de bu hücrelerin makrofaj haline çevrildiği görülür halbuki periodik nötropeninin ntropenik safhasında inflamasyon husule getirilirse (kanda normal lenfositler olmasına karşın) inflamasyon yerinde bu hücrelerin hiç birinin gözükmemesi bize, lenfositlerin ve sonradan makrofajların inflamasyon yerinde görülebilmesi için, kanda nötrofillerin olması gerektiğini açıklar. Siklik ntropenli hastanın eritrosit ve serumunu sağlam veya lösemili bir kimseye transfer ettiğimizde ateş, oral veleri ülserleri veya lökopeni v.s. görülmez.

Lkoaglutininler ve nötrofillerin toksik görünümünü yapan toksik faktör, bu hastaların serumlarında bulunamamıştır.

Tedavide genel olarak şunları sıralayabiliriz;

Antibiotikler:

Bir hasta 2 sene müddetle 400.000 . Penicillin almış ve her ne kadar ağır bakteriel infeksiyonların görülmesi azalmış isede , Pseudomonas ve stafilokoklarla infeksiyon sık görülmüştür. Bunun için devamlı antibiotik verme önerilmiyor.

Hormon:)

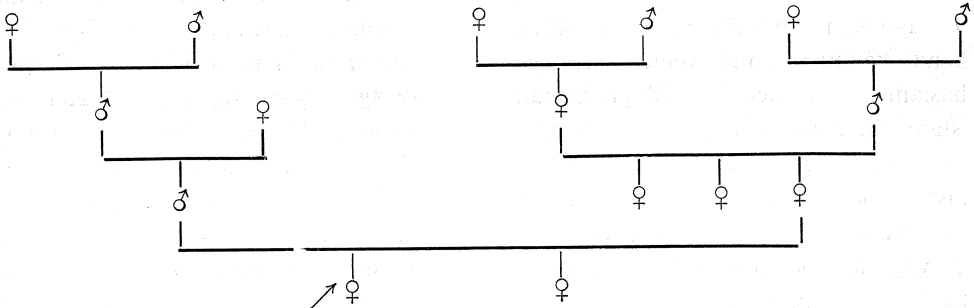
ACTH ve steroid verilen hastalarda ntropenik siklus devam etmiş fakat klinik semptomlar, ilaç verildiği müddetçe görülmemiştir. Periodik ntropeninde gamağlobulinler hemen her zaman yüksektir, gamağglobulin ve kemik iliğinin plazma hücreleri steroid verilmesini müteakip azalır; bununla beraber steroid kesilince herşey yeniden aynı şekilde görülmüştür.

Nötrofil transfüzyonu:

Nötropenik safhada, intramüsküler olarak verilen nötrofiller, hastanın kan tablosu ve klinik semptomları üzerine hiç bir etki yapmamaktadır.

Splenektomi:

Splenektomiyi izleyen ilk 6 ay periodik nötropeni ve klinik semptomlar kaybolmuş isede, bu müddetin sonunda aynı tablo görülmüş hatta bazı vak'alarda hiç etkisi olmamıştır. Sandella 64 yaşında periodik nötropeni ile ateş, stomatik, konjunktivit gösteren bir hastada splenektomiden sonra semptomların azaldığını fakat 16 ay sonra generalize lenfomadan öldüğünü müşahade etmiştir. 9 hastadan 7 sinde, splenektomiden sonra semptomlar biraz hafiflemişsede, 2 hastada hiç değişmemiştir. 1 hasta hariç 8 hastada nötropeninin siklik değişiklikleri aynı



kalmıştır. Bir kısım vak'alarda operasyondan sonra beyaz küre ve nötrofil, miktarı artmıştır.

Vak'amız:

Yukarıdaki şemada okla gösterilen 3 yaşındaki kız çocuğu annesinin ifadesine göre, süt çocukluğundan beri diş etlerinin zaman zaman şişmesinden muzdarip olmaktadır. Diş çıkarması kız kardeşininkinden daha güç olup ekseriye şişmiş vaziyetteymiş. Son 6 ay içinde oluşan müteattid diş şişmeleri, boğaz ağrısı ve çok defa ateş ile berabermiş. Her defasında hastaya penicilin verilmiş ve şişlik inmişse 3 ile 4 hafta arasında tekrarlayan bu hal yakın zamanda daha sık görülmeye başlamış. Hastanın tonsillektomi için yapılan kan muayenesinde, nötrofillerin % 8, monositlerin % 10, eozinofillerin % 4 ve geri kalanında, normal görünüşteki lenfositlerden ibaret olduğu görülmüş ve tetkik için hastahaneye yatırılmıştır.

Öz geçmişi :

Gebelik süresi normal geçmiş olup doğum, tahminen 3 hafta evvel demerol verildikten sonra vertex ile olmuştur. Doğum ağırlığı 4,5 kg; mış, bebek yağı az süt ile beslenmiş. Çocuk ilk 6 ay gündüzleri normalden fazla ağlamış ise de bütün gece uyurmuş. Gelişmesi normal olup, 5 aylıkken oturmuş, 9 aylıkken yürümüş ve 10 aylıkken kendi kendine yemek yemek istemeğe başlamış. Diş etleri iyi olduğu zaman iştahı iyi, defekasyon genellikle normal, fakat gingivaları şiştiği zaman dışkı açık renk alıp, kısa süren karın ağrısından iki kat olurmuş, takriben 2 yaşında kendisi helaya gitmeğe başlamış, herhangi idrar yolu bozuk-

luğu olmamış. Kışın, çoğu zaman soğuk algınlığından şikayet edermiş, çocuk oldukça mağrur, dikkati az ve daimi olarak aktif ve emretmeyi severmiş; kayda değer bir hastalık geçirmemiş.

Fizik muayene:

Hastahaneye yattığında hararet: 37,8°C; nabız: 104; solunum: 18; boy: 50. persentil; ağırlık: 25., persentil; Burun, yanak ve sol kalçada püstüller mevcut idi. Generalize lenfadenopati olmakla beraber posterior servikal bölgede oldukça büyük, bir kaç lenf bezi mevcut; gözlerde konjunktivit, gingivalar ve bademcikler oldukça şiş olup, diğer organlar normal idi.

Laboratuvar bulgular:

İdrar: Dansite: 1028, PH: 6, eser acetone ve sülfamid. kan bulguları: Hb: 11.7 gr, BK: 9900, formül: nötrofil % 11, stab % 3, eozinofil % 1, bazofil % 1, lenfosit % 74, monosit % 10, Hct: % 31.2 gün sonraki sayımda ise Bk: 13700, formül: nötrofil % 13, Stab % 2, lenfosit % 76, trombosit: 772000, kemik iliği normal, sedimantasyon: 28 mm. 1. saate (cutler metodu ile) aklık kan şekeri: % 74 mg., boğazdan yapılan kültürde Beta Hemolitik streptokok, nazofarinkste ise coagulase pozitif stafilokok üredi. Burun ifrazi yaymasında tek tük eosinofiller görüldü. Akciğer, boyun ve alt çenenin filmler normal. Hastahanede kaldığı ilk 2 gün içinde hararet 37.5 - 38.9°C, şişmiş ve ağırlı olan gingivalar 3 gün sonra normale döndü, Tekrar yapılan boğaz gıngiva kültüründe neisseria, stafilokokus hemolitikus, Alfa-strep, Beta strep, ve mantar üredi. Taburcu edildikten sonra hasta her hafta 2 defa ve birbirini takip eden günler poli-

klinikte görüldü; Beyaz hücreler 8000 ile 14000 mm³ arasında, nötrofiller ise (0) ile %38 arasında değişip bu değişiklikler her 2-3 haftada bir periyodite gösterdi.

Nötropenik safha bazan 4-5 gün, bazan 15-20 gün devam edip, ateş gingiva şişliği ve huzursuzluk ile müterafıktı. Hasta bu n ö t r o p e n i k safhayı eozinofili: % 10 ve monositosis: (% 28) ile kompanse etti, trombositler normalden fazla idi. kemik iliği oldukça normocellular olup, myeloblast % 2, Poromiyosit % 11, nötrofil miyelosit % 8 , nötrofil meta miyelosit % 3, eozinofli miyelosit %3, eozinofil metamiyelosit %2, eozinofil stab % 4, seglente eozinofil % 2 olup total miyelositik seri: %35, lenfosit % 67 monositler %2, plazmosit; %1, normoblast % 8, koagülasyon zamanı: 3,2; kanama müddeti: 20". protein elektroferez: Alb: % 51; alfa globulin: % 3; alfa-Globulin %13; Bate-globulin: %12 gama globulin: %21; total protein: 7.2 gr/100 ml. total gama-globulin 1512 mg/100 ml. Hastaya steroid verildiği müddet içinde klinik semptomlar görülmediği gibi nötropenide görülmedi, fakat, ilaç bırakıldıktan sonra yine tedaviden evvelki duruma döndü. *Hastanın annesi:* 16 yaşına kadar periodik olarak ülserli boğaz ağrısı

geçirmiş olup, bilâhare kendiliğinden iyi olmuş, müteaddit kan sayımı ve formülünde Bk: 8000 civarında, nötrofiller % 50 civarında olup eozinofiler % 1-5 idi.

Hastanın Babası: 12 yaşına kadar periodik ülserli boğaz ağrısı geçirmiş olup halihazırda bir semptom yok. Seri halinde yapılan kan sayımı ve formülünde Bk: 5000 den az olup, Stab: % 1-7 seg. nötrofil % 3-21, monosit:15-20, eozinofil: % 5-10 arasında değişmiştir.

Hastanın kız kardeşi: Klinik her hangi bir bulgu görülmemiştir. Bk: 5.000 9.000 mm³ arasında değişmiş yalnız eozinofillerde hafif yükselme tesbit edilmiştir,. Nötrofiller % 23-33 arasında değişmiştir.

Hastanın Babaannesi: 18 yaşına kadar periodik olarak boğaz ağrısından muzdarip olmuş, üç sene evvel histerektomi (kanama sebebiyle) için hastahaneye yatırılmış Bk: si az çıkınca kemik iliği yapılmış, fakat ilik çok dilue olduğu için bir türlü teşhis konamamış. Yaptığımız müteaddit periferik saymada Bk: 2000-3000/mm³ olup stab: % 1-9; nötrofil segmenti % 5-28; eozinofil: % 4,12; monosit: % 7-26; arasında değişmiştir; Hemogloblin: 12,3 gr. 100 ml. idi.

TARTIŞMA

Literatürde bu hastalık çok nadir görülüp umumiyetle ailenin diğer fertlerinde, her iki sekste de hemen aynı derecede görülmesi otosomal bir karakter taşıdığını gösterir. Genellikle hastalarda klinik belirtiler süt çocuğu yaşında başlayıp adolosenes çağında kaybolur, bazan bunun akside görü-

lur (3). Fakat her iki halde de periodik nötropeni hayat boyunca devam eder. Literatürde klinik semptomları ekseriya, nötrofillerin dolaşım kaybolmasından 1-3 gün meydana çıktığı yazılı ise de, vak'amızda klinik semptomlar, nötrofillerin azalmağa başlamasından 1-3 gün sonra kendini göster-

di. Ortalama 8-10 gün süren boğaz ve karın ağrısıgingiva şişmesi, ateş lenfadenopati, huzursuzluk gibi bulgulardan sonra lökositler yükseldi, daha sonra belirtiler kaybolarak iyileşme görüldü. Bu hal her 2-3 haftada bir siklik olarak tekrarladı. Yapılan 3 kemik iliği çalışmasından bir tanesi dilue olup diğerleri normosellüler olmakla beraber miyeloid seride genç hücrelerde bir artma vardı. Bu bize kemikiliği formülünde de anlaşıldığı gibi özellikle promiyelositlerin artmasıyla karakterize olan promiyositik safhadaki bir blokajı gösteriyor. Artan monosit ve eozinofiller, siklik olara azalan nötrofillerin kompensasyonu neticesidir.

Vakamızdaki sedimantasyon yüksekliği hipergamaglobulinemiye bağlıdır. Literatürde zaman zaman aga-

maglobulinemiden de bahsedilmiştir. Fakat genellikle hipergamaglobulinemi tesbit edilmektedir. Hasta gingive ve boğazdan yapılan kültürlerde Beta Hemolitik streptokok stafilokok ve bazan candida üremiştir. Proflaktik antibiotik verilmemiştir. Yalnız infeksiyon beraber ise uygun antibiotik kullanılmalıdır. Hastada iki hafta süre ile steroid denemiş hiç bir tedavi edici tesiri görülemedi. Her ne kadar ilaç verildiği müddet içinde belirtiler kayboldu ise de ilaç kesilince aynı siklik değişikliklere rastlanmıştır. Literatürde transfüzyonun ve splenektominin olumlu sonuçlar görülmediği kaydedilmiştir. Genel olarak periodik nötropeni hayatı ciddi şekilde tehdit edici bir hastalık değildir. Vakaların pek çoğunda klinik semptomlar kendiliğinden geçmekte veya çok hafiflemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Nathan I. Smith and Victor C. Vaughan III, Periodic Neutropenia, Textbook of Pediatrics., 8 th edition, Philadelphia, London , 1964 WB Saunders Co. P: 1047, 1964
- 2- Arthur R. Pağe, Robert Good, Studies on Cyclic Neutropenia, Journal of Diseases of Children 94: 623, 1957
- 3- Reimann H.A., de Benardinis C; Cyclic Neutropenia an Entity Journal of Hematology Blood P: 1109; V: 4; 1949
- 4- Alesting K: Cyclic Agranulocytosis treated with streoids; Acta Med. Scand. 169: 253, 1961.