

DENTAL MANAGEMENT OF CHILD PATIENTS WITH HEAVY CONGENITAL NEUTROPENIA

Sevgi ZORLU PhD DDS¹

ABSTRACT

Congenital neutropenia is a life-threatening hereditary disease group in which complications related to periodontal diseases are common in the first years of life. Periodontal problems are often seen as the first signs of the disease. A well-trained dentist can often provide diagnosis. In

addition, life-threatening complications can be encountered due to improperly planned dental interventions. In this review, it is aimed to inform the dentists about the points to be considered in the diagnosis and treatment of congenital neutropenia.

Keywords: *Congenital, neutropenia, oral health*

¹ *Istanbul Aydın University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics*

AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİLİ ÇOCUK HASTALARA YAKLAŞIM

NÖTROPENİ, kemik iliğinde nötrofillerin azalmış üretimi veya olgun nötrofillerin perifere salınımının azalmasıyla sonuçlanan heterojen bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır.¹ En az 3 ay süre ile sürekli ya da periyodik olarak dolaşımdaki mutlak nötrofil sayısı $1-5 \times 10^9/l$ 'den az olduğunda nötropeni tanısı konmaktadır.² Nötropenin tanısında, ilk değerlendirme anamnez ve fizik muayene ile yapılmaktadır. Çocuğun tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları, ailesinde bir nötropeni veya enfeksiyon öyküsü varlığı, fiziksel muayenesinde kalıtsal bir sendromla ilişkili herhangi bir konjenital anomalisi olup olmadığını bilmek önemlidir. Ağız ülserleri, gingivitis veya periodontitis nötropeni ile ilişkili olarak oluşabilmektedir.³ Çocuklarda ağız lezyonlarıyla (periodontitis, oral ülserler) ilişkili nötropeniler; agranülositoz, siklik nötropeni, çocukluk çağı kronik benign nötropeni, kronik idiyopatik nötropeni ve ailesel benign nötropeni olarak belirtilmektedir.⁴

Mutlak nötrofil sayılarına göre hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere sınıflandırılan nötropeniler, kazanılmış veya konjenital olabilmektedir.^{1,3,5,7}

AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİLER

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısı $0.5 \times 10^9/l$ 'nin altına düştüğünde 'ağır' olarak adlandırılmaktadır. Klinik olarak konjenital nötropeni, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve septisemi ile karakterizedir.^{2,7,9} En sık görülen çeşidi 50 yıldan daha önce Rolf Kostmann tarafından tanımlanmış **Kostmann Sendromu**'dur.^{2,7,9}

Ağır konjenital nötropeni, kemik iliğinde promyelosit veya myelosit aşamasında myelopoezde duraksama ve periferik dolaşımda mutlak nötrofil sayısının $500/mcL$ ($0.5 \times 10^9/L$) ve sıklıkla $200/mcL$ ($0.2 \times 10^9/L$)'den düşük olması ile karakterizedir.^{1,3,7,10,11} Bu bozukluğun tahmini sıklığı eşit cinsiyet dağılımı ile yaklaşık milyonda 1-2 olgudur.^{7,10,12} Genellikle bu hastalarda S. aureus, E.coli, P. aureginosa enfeksiyonları görülmektedir.¹ Ağır konjenital nötropeni tanısı, genellikle doğumdan hemen sonra göbek kordonu enfeksiyonu, piyoderma, ağız ülserleri, pulmoner enfeksiyonlar veya dudak ya da perirektal bölgelerin perineal enfeksiyonları ile konmaktadır.^{3,10} Hastaların %50'si bir yaşından önce enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmekte, 5 yıldan fazla sağ-kalım oranı %30'dur. Koloni stimüle edici faktörlerin (CSF) kullanımından önce bu hastalık sıklıkla fatal seyretmekte, ortalama sağ-kalım oranı 13 yıl olarak bildirilmekteydi.¹ G-CSF kullanımından itibaren ortalama yaşam süresi belirgin olarak artmıştır. Ancak hastaların %15-%20'sinde G-CSF tedavisi sonrası akut myeloid lösemi (AML) veya maligniteye dönüşüm görülmektedir.^{1,3,6,13}

AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİLERDE AĞIZ BULGULARI

Ağır konjenital nötropenili hastalarda ağız içi bulguları yaygındır; ortaya çıkan ilk belirtiler olabilmekte ve özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir.^{14,15} Diş hekimlerinin nötrofil ile ilişkili hastalıkların tanısında önemli role sahip oldukları belirtilmiştir.^{14,16}

Periodontal Hastalıklar

Dolaşımdaki düşük nötrofil sayısı ve nötrofil disfonksiyonu, hızlı ve yıkıcı

periodontal hastalık oluşumu için potansiyel oluşturmaktadır. Özellikle ağır konjenital nötropenili hastalarda apikal abse, ciddi dişeti enflamasyonu, dişeti çekilmesi, dişlerde mobilite, alveolar kemik kaybı ve erken diş kaybı gibi çeşitli oral belirtilerle sık karşılaşmaktadır.^{15,17,18} Periodontal bulgular birçok açıdan prepubertal periodontitisle benzerlik gösteren, süt ve sürekli dentisyonu etkileyebilen, marjinal gingivitisten, yüksek düzeyde kemik kaybı görülen şiddetli periodontal hastalıklara kadar değişebilmektedir.^{15,19,20}

Defraia & Marinelli süt dentisyonunda agresif periodontitis ile benzer ciddi periodontal patolojinin ağır konjenital nötropenin karakteristlik bulgusu olduğunu belirtmiştir.²¹

Çocuk hastalarda süt ve sürekli dentisyonun etkilenebildiği sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis, Papillon-Lefèvre sendromu, nötropeni, agranülozitoz, Down sendromu, hipofosfatazi ve lökosit yapışma (adherence) yetmezliği gibi hastalıklar nedeniyle gelişebilmektedir. Nötrofil ve immün hücre fonksiyonlarının defektleriyle ilişkili bu hastalıklar, periodontitise yatkınlığı artırmaktadır. Sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis çocuklarda nadir gözlenmekte ve sıklıkla süt dişlerin sürmesi ile 4-5 yaşları arasında başlamaktadır. Hastalık lokalize veya generalize formda ortaya çıkmaktadır. Lokalize formda etkilenen bölge, hızlı kemik kaybı ve minimal dişeti enflamasyonu göstermektedir. Generalize formda hemen hemen tüm dişlerin çevresinde hızlı kemik kaybı ve belirgin dişeti enflamasyonu olmaktadır. Etkilenmiş bölgelerde *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*,

ve *Capnocytophaga sputigena* gibi patojen bakteriler yüksek oranda bulunmaktadır.²²

Ağır Konjenital Nötropenide Periodontal Hastalıkların Patofizyolojisi

Ağız boşluğu, patojenik mikroorganizmaların konağıilk giriş yaptıkları bölgelerden biridir.^{23,24} Antikorlar, nötrofiller, makrofajlar ve epitel hücreleri, kompleman sistemi ve dişeti oluşu sıvısının sürekli akışı gibi faktörler sağlıklı dişetin savunma elemanlarını oluşturur.²⁴ Nötrofiller bakteriyel invazyona karşı konak savunmasının ilk çizgisini oluşturduğundan kronik nötropeni genellikle oral enfeksiyonlar ve periodontitisi de içine alan sık ve ağır enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmektedir.^{25,27} Periodontal hastalıklarda primer etyolojik faktör bakteriyel dental plaktır. Mikrobiyal dental plağın hastalık yapıcı etkisi ve bireyin periodontitise yatkınlığı sistemik hastalıklar, çevresel faktörler ve genetik gibi pek çok faktöre bağlı olmaktadır.²⁴ Biyofilmdeki *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* ve kırmızı kompleks olarak adlandırılan periodontopatojenik bakteriler (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola*) doğal immün sistemini harekete geçirirler.^{24,28} Konak yanıtı öncelikle nötrofiller aracılığı ile ortaya çıkar ve dişeti oluşu içine bir nötrofil akışı ile karakterizedir.²⁸ Periodontal patogenezinde bağışıklık sisteminin önemi iyi bilinmektedir ve bu bağlamda ağır konjenital nötropeni açıkça periodontal hastalık için bir risk faktörüdür.²⁷

Antimikrobiyal peptidlerin tüm çok hücreli organizmaların doğal immün yanıtına katıldığı bilinmektedir.²⁸ Ağır konjenital nötropenili hastalar çok düşük düzeyde antibakteriyel peptit, pro-LL-37'ye sahiptirler. Bu nedenle G-CSF ile tedaviye ve normal düzeyde

mutlak nötrofil sayısına rağmen, tekrarlayan enfeksiyonları ve periodontal hastalıkları olabilmektedir.^{10,29}

İmmün yetmezlik ağır konjenital nötropenide periodontitis gelişiminde kilit öneme sahip olsa da, HCMV ve EBV'nin, bu nadir ve agresif periodontitis formun oluşumunda etkili faktörler olabileceği belirtilmiştir.²⁷

Ülseratif Lezyonlar

Tekrarlayıcı ağırlı oral ülserasyonlar nötrofil bozukluklarında, yaygın olarak gelişebilmektedir ve tek major klinik belirti olabilmektedir.^{15,30,32} Klinik görünümleri enflamasyon belirtisi olmaksızın beyaz ya da grimsi yüzevidir.³³

Mine Hipoplazisi

Yaşamın ilk yıllarında gelişen ciddi enfeksiyonlarla ilişkilendirilerek rapor edilmiş generalize mine hipoplazisi gözlenmiştir.^{15,33}

Diş Çürükleri

Ağır konjenital nötrofenili çocuklarda diş çürüklerinin görülme sıklığı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır.¹⁰

Diş çürüğü lezyonları çocukluk çağında sık gözlenmesine karşın, periodontal hastalığı olan bireylerde yaygın gözlenmemektedir. Fine ve ark. periodontal hastalığı olan bireylerin, *Streptococcus mutans*'ın sağ kalımını anlamlı derecede azaltan tükürük faktörlerine sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Bu durumun, ağır konjenital nötrofenili hastalarda neden az sayıda çürük olduğunu açıklamaya yardım edebileceği bildirilmiştir.^{10,34}

Çürüksüz çocuklarda alfa defensin düzeyi anlamlı derecede daha yüksektir. Nötrofil alfa defensinleri (insan nötrofil peptitleri 1-3= human neutrophil peptides 1-3 [HNP1-

3]), non-oksidatif mikrobiyal öldürücü mekanizmalardan biridir ve dişeti oluşu sıvısında bulunurlar. Ağır konjenital nötrofeni hastalarında antimikrobiyal peptitlerin düşük oranda olmasının, bu çocuklardaki çürük lezyonlarının nedenini açıkladığı bildirilmiştir.^{10,35}

AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİLİ HASTALARDA AĞIZ-DİŞ TEDAVİLERİ

Tedavinin ana hedefi birincil patofizyolojisinin tedavisi olmasına rağmen, semptomatik ve rekonstrüktif tedavi oral belirtilerin şiddeti nedeniyle çok önemlidir.^{15,17,18,20} Nötrofeni diş tedavilerinde antibiyotik profilaksisi gerektiren immün sistemi zayıf hastalıklar arasında sıralanmaktadır.³⁶ Belirgin hematolojik bozuklukları olan hastalarda oral hijyen prosedürlerinin basınç ve travması nedeniyle dişeti kanaması olabilmektedir.^{10,37} Kanamaların şiddeti önceden kestirilemeyeceği için bu hastaların dental tedavileri komplike olarak kabul edilir ve herhangi bir işleme başlamadan önce özel önlemler almak gerekir.^{10,38} Ayrıca bağışıklık sistemi zayıf hastalar, dental işlemlerden sonra oluşan geçici bakteriyemiye tolere edemeyecekleri için hekimleri ile konsültasyon yapılması önerilmektedir.³⁶

Ağır konjenital nötrofenili hastalarda, basit bir dental girişim bile enfeksiyona yatkınlık nedeniyle bakteriyemi ile sonuçlanabilmektedir.¹⁵ Bakteriyemi riskini en aza indirmek için profilaktik önlemler (topikal florit ve fisür örtücü uygulamaları, dengeli beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarının teşvik edilmesi gibi), herhangi bir dental girişim öncesi klorheksidin ile antiseptik gargara, cerrahi öncesi ve sonrası antibiyotik verilmesi (amoksisilin ve klavulanik asit) ve cerrahi yaranın primer kapatılması önerilmektedir.^{39,40}

Bu hastalarda periodontal hastalığın tedavisi enfeksiyon ve bakteriyel plağın kontrolüne odaklanmaktadır. Bu, antiseptik ve antibiyotik kullanımı gibi kimyasal metotlarla ve etkilenmiş dişlerin kök yüzey düzleştirilmesi veya diş taşı temizliği gibi mekanik metotlarla yapılmaktadır. Belli bölgelerin temizliğinin sağlanması için periodontal cerrahi ve bazen de ciddi etkilenmiş dişlerin çekimi önerilmektedir.⁴¹

Bazı çalışmalar ağır konjenital nötropenide cerrahi olmayan periodontal tedavinin sistemik immün sistemi iyileştirdiğini rapor etmektedir.^{27,42,43}; fakat bazı çalışmalarda ise agranülositoz için başarılı tedavi yapılmış olsa da kronik periodontitis gibi oral enfeksiyonlardan yakınmaların devam ettiği belirtilmiştir.^{27,29,44,45}

Ağır konjenital nötropenili hastalarda, ihmal edilen oral hijyen kısa zamanda periodontal yıkıma neden olur, düzenli aylık profesyonel plak ve diştaşı temizliği ve %0.2'lik klorheksidin gargaranın, agranülositozisli hastalarda bile periodontal ataşman seviyesini iyileştirmeye yardım ettiği gösterilmiştir.^{4,43,46,47}

Ağır nötropenili hastalarda ağız enfeksiyonları için betalaktam/aminoglikozid kombinasyonu, metronidazol ve betalaktamaz kararlı ajanın (vankomisin ve fleksasilin gibi) sıralı ilavesini kapsayan ampirik antibiyotik tedavisinin etkili olabildiği bildirilmiştir.^{4,48}

Ağır Konjenital Nötropenili Hastalarda Koruyucu Önlemler

Koruyucu önlemler ve ağız içi enfeksiyöz sürecin kontrolü, cerrahi tedavi ihtiyacını en aza indirmek, bu hastaların diş tedavilerinin sabit bir parçası olması gerekmektedir. Topikal

fluorid kullanımı, fissür örtücü uygulaması, beslenme önerileri ve ağız sağlığının teşvik edilmesi gibi geleneksel koruyucu önlemler özellikle önemli hale gelmektedir. Sıklık nötropeni ve Kostmann sendromlu hastaların periodontal ataşmanı iyileştirmeye yardım etmek için periyodik olarak (aylık) plak ve diştaşı temizliği ve antiseptik kullanımı (%0.2'lik klorheksidin) ve periodontal tedavi önerilmiştir.⁴⁰

Scully ve Gilmour, cerrahi girişimlere olan ihtiyacı azaltmak için iyi ağız hijyeninin sağlanmasını önermektedirler.³² Mishkin ve ark. dişleri çürüklerden korumak için plak eliminasyonu ve sukroz alımını sınırlandırmanın yanında günlük olarak %0.4 stannous fluorid jel uygulamasını önermektedirler.¹⁸

Nötropeni nedeniyle oral patojenlere karşı antibiyotik profilaksisine ilişkin bilimsel bir kılavuz bulunmamaktadır. Genel olarak mutlak nötrofil sayısı 1000/mm³'ün altında olduğunda, antibiyotik profilaksisi gerekmektedir. Profilaktik antibiyotik tedavisi genellikle ağır nötropenili hastalar için uygulanmaktadır. Antibiyotik tipi ve uygulanması immün sistemin baskılanma tipine, nötropenin derecesine, hastanın zaten almakta olduğu antibiyotik tipine, oral floradaki değişime, periodontolog tarafından oluşturulacak travmanın şiddetine göre düzenlenmektedir.⁴ Konak tipik olarak gram-negatif, streptokokkal ve fungal enfeksiyonlara yatkındır.⁶ Kural olarak bakterisidal antibiyotikler tercih edilir ve ağız içinde açık yara bulunduğu sürece devam edilir. Klindamisin ve ko-trimoksazol ile antibiyotik profilaksisi önerilmiştir.^{6,41} Bununla beraber kronik olarak immün sistemi baskılanmış hastalarda düzenli olarak antibiyotik direnç

testi ve bakteriyel kültür yapılması tavsiye edilmektedir.⁴

Ayrıca nötropeni hastaları için granülosit koloni uyarıcı faktör gibi, hematopoietik koloni uyarıcı faktörler yeni tedavi seçenekleri olarak sıklıkla kullanılmıştır ve periodontal enfeksiyonlara cevabı yükseltici (iyileştirici) olabilen umut verici tedavi modeli olarak karşımıza çıkmaktadır.^{4,15,48,49}

SONUÇ

Sonuç olarak ağır konjenital nötropeni, immün sistemi zayıf düşüren ve hayatı tehdit eden herediter bir hastalıktır. Nötrofiller bakteriyel invazyona karşı konak savunmasının ilk çizgisini oluşturduğundan, kronik nötropeni genellikle oral enfeksiyonlar ve periodontitisi de içine alan sık ve ağır enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmektedir. Ağır konjenital nötropenili hastalarda ağız bulguları bazen ilk ve hatta tek belirti olabilmekte, bu nedenle pedodontistin bu ağız bulgularını değerlendirmesi oldukça önemli olmaktadır. Basit bir dental girişim bile enfeksiyona yatkınlık nedeniyle bakteriyemi ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle koruyucu önlemler ve ağız içi enfeksiyöz sürecin kontrolü, cerrahi tedavi ihtiyacını en aza indirmek, bu hastaların diş tedavilerinin sabit bir parçası olmalı ve topikal florid ve fissür örtücü uygulamaları, beslenme önerileri ve ağız sağlığının teşvik edilmesi gibi geleneksel koruyucu önlemler özellikle önemli hale gelmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Kılıçbay F, Kılıç SŞ. Siklik Nötropeni ve Konjenital Nötropeni (Kostmann Hastalığı). Güncel Pediatri 2004; 2: 64-68.

[2] Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. British journal of haematology. 2017; 179: 557-574.

[3] Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in Pediatric Practice. Pediatr Rev. 2008; 29: 12-24.

[4] Holmstrup P, Glick M. Treatment of periodontal disease in the immunodeficient patient. Periodontology 2000. 2002; 28: 190-205.

[5] Christensen RD, Calhoun DA. Congenital neutropenia. Clin Perinatol 2004; 3: 29-38.

[6] Townshend J, Clark J, Cant A, Carey P, Kumar P, Campbell D. Congenital neutropenia. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2008; 93: 14-18.

[7] Boztug K, Welte K, Zeidler C, Klein C. Congenital Neutropenia Syndromes. Immunol Allergy Clin N Am 2008; 28: 259-275.

[8] Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. AmJ Hematol 2003;72: 82-93.

[9] Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. Acta Paediatr 1956; 45(105): 1-78.

[10] Antonio AG, Alcantara PCC, Ramos MEB, Souza IPR. The importance of dental care for a child with severe congenital neutropenia: a case report Spec Care Dentist 2010; 30(6): 261-65.