

Çocukluk Çağında Nötropeniye Yaklaşım

Ömer DEVECİOĞLU *, Sevinç GÜMÜŞ **

Çocukluk Çağında Nötropeniye Yaklaşım

Nötropeni, çocukluk çağlarında çok önemli hematolojik sorunlardan biridir. Konjenital ve edinsel nedenlerle meydana gelebilir. Nötrofil sayısının çok düştüğü durumlarda ($<500/\text{mm}^3$), ister konjenital ister edinsel nedenlerle meydana gelmiş olsun, çok ciddi ve hayatı tehdit eden infeksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu çalışmada, çocukluk çağlarında görülen konjenital ve edinsel nötropeniler sıklık, etyopatogenez, klinik, labotatuvar ve tedavi yaklaşımları açısından ele alınmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nötropeni, ağır konjenital nötropeni, siklik nötropeni

Çocuk Dergisi 2012; 12(2):53-59

Approach to Childhood Neutropenia

Neutropenia is one of the most serious hematological problems in childhood. Neutropenia, either acquired or congenital, is a decrease in neutrophil count ($<1500/\text{mm}^3$). Whenever it is under $500/\text{mm}^3$, it may lead to severe infections which some of them may be even life threatening. In this study, childhood neutropenia is discussed in terms of incidence, etiology, pathogenesis, laboratory findings, and treatment.

Key words: Neutropenia, severe konjenital neutropenia, cyclic neutropenia

J Child 2012; 12(2):53-59

Nötropeniler çocuk hematoloji merkezlerinin önemli uğraşı alanlarından biridir. Buna rağmen bazı standartların henüz geliştirilmemiş olması nedeniyle, hekimlerin tanı ve tedavi yönetiminde hâlâ zorlandıkları konuların başında gelir. Yenidoğan döneminden çocukluk çağının sonuna kadar bazen asemptomatik, bazen hafif, bazen de ölümcül seyrebilen klinik tablolarda sorumlu etken nötropenidir ⁽¹⁾.

Tanımlama: Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS) $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesine denir. MNS sayısı total lökosit sayısının polimorf nüveli lökositler (PNL) ile çomak (band, stab) yüzdelerinin çarpımının 100'e bölünmesiyle elde edilir. Nötropeninin ağırlığı MNS ile direk ilişkilidir. Buna göre:

Alındığı tarih: 12.03.2012

Kabul tarihi: 15.08.2012

* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı
** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Prof. Dr. Ömer Devecioğlu, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi, Çapa-İstanbul

e-posta: odeveci@istanbul.edu.tr

Ağır nötropeni: MNS $<500/\text{mm}^3$

Orta nötropeni: MNS $500-1000/\text{mm}^3$

Hafif nötropeni: MNS $1000-1500/\text{mm}^3$ olarak tanımlanır ⁽²⁾.

Tarihçe: İlk konjenital nötropeni 1950 yılında İsveçli Kostmann tarafından infantil genetik agranülositoz olarak tanımlanmıştır. Daha sonra aynı yazar 1975 yılında 10 vaka daha tanımlamış ve 2000'li yıllara doğru ağır konjenital nötropeni (AKN)/Kostmann beraber anılan bir hasta grubu olarak ortaya çıkmıştır. 1999 yılında Dale ve ark. önce siklik nötropeni vakalarında, 2000 yılında da AKN vakalarında ELA-2 mutasyonlarına rastlanabileceğini göstermiş ve böylece iki hastalık aynı grupta ele alınmaya başlamıştır. Aynı yıl G-CSFR3 mutasyonları, 2003 yılında GFI 1 mutasyonları, 2006'da da Wiskott-Aldrich proteininde nötropeni tablosuna neden olan mutasyon tanımlanmıştır. Bunu 2007 yılında otozomal geçiş gösteren Kostmann vakalarında HAX 1 mutasyonlarının gösterilmesi izlemiş, böylece ağır konjenital nötropeni grubunda benzer fenotipe sahip beş grup hastalık tanımlanmıştır ^(3,4).

Sınıflama: Bugün en çok kullanılan sınıflamaya göre

Tablo 1. Nötropeni sınıflaması.

Primer Nötropeniler	Sekonder Nötropeniler
Granülositopoez bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> - Retiküler disgenezi - Siklik nötropeni - Ağır konjenital nötropeni ve Kostmann hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> - İnfeksiyonlara bağlı - İlaça bağlı nötropeni - Otoimmün nötropeni - Evans Sendromu - Otoimmün lenfoproliferatif Sendrom - Kronik benign nötropeni - Neonatal otoimmün nötropeni - Neonatal alloimmün nötropeni - İmmün bozukluklarla birlikte nötropeni - Metabolik hastalıklarla birlikte nötropeni - Nutrisyonel eksikliklerle birlikte nötropeni - Retiküloendotelial sekestrasyon - Kemik iliği infiltrasyonları - Kronik idiyopatik nötropeni
Sendromik nötropeniler <ul style="list-style-type: none"> Ribozomal disfonksiyon bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> - Shwachman-Diamond sendromu - Diskeratozis konjenita Metabolizma bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> - Barth sendromu - Glikojen depo hastalığı tip 1b - Pearson sendromu Veziküler transport bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> - Chediak-Higashi sendromu - Cohen sendromu - Griscelli tip 2 sendromu - Hermansky-Pudlak sendromu tip 2 - P 14 eksikliği İmmün fonksiyon bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> - Kıkırdak-Saç hipoplazisi - Hiper-IgM sendromu - Schimke'nin immün osseoz displazisi - Wiskott-Aldrich Sendromu - Miyelokateksis ve WHIM Sendromu 	

nötropeniler primer ve sekonder olarak iki büyük gruba ayrılırlar⁽²⁻⁶⁾:

Bir diğer sınıflama da, I. azalmış yapıma bağlı nötropeniler (konjenital ve edinse), II. artmış yıkıma nötropeniler (immün, non-immün), III. açığa çıkma sorunlu nötropeni ve IV. artmış marjinyasyona bağlı nötropeni (psödonötropeni) şeklindedir⁽⁷⁾.

PRİMER NÖTROPENİLER

Retiküler disgenezi: Nötropeni yanında lenfopeni ile karakterizedir. Aslında kombine bir immün yetersizlik sendromudur. B ve T hücre yetersizliği yanında periferik lenfoid dokuların eksikliği dikkati çeker. Ağır infeksiyonlar erken yaşlarda kendini gösterir. Küratif tedavi için kemik iliği nakli gerekir. Geni bilinmemektedir⁽²⁾.

Siklik nötropeni: Otozomal dominant geçiş gösterir. Erken yaşlarda, genelde 21 günde bir (14-40 gün arayla olabilir), 3-6 gün süren nötropeni atakları ile karakterizedir. Nötropeni sırasında monosit artışı dikkati çeker. Nötrofiller artarken monositlerde paralel bir şekilde azalır. Ataklar sırasında hastalarda halsizlik, ateş, ağız ülserleri, perirektal abse, sellülit ve lenfadenopati vardır. Hastalığın ağırlığı asemptomatik klinik tablodan yaşamı tehdit eden *Clostridium perfringens* veya Gram (-) sepsise kadar değişir. Ağır klinik tablolar genellikle pnömoni ve peritonit nedeniyledir. Uygun tedavi edilmediği takdirde %10 mortalite riski vardır. Tanı için en az 6 hafta, haftada 2-3 kez kan sayımı yapılarak siklik patern ortaya konmalıdır. Tedavi olarak ateşli ataklar sırasında geniş spektrumlu antibiyotikler yanında G-CSF verilir. Bazı vakalarda kritik infeksiyon ataklarını önlemek için profilaktik olarak G-CSF verilebilir. Siklik nötropeni de, birazdan anlatılacak olan ağır konjenital nötropenide olduğu gibi zamanla giderek artan bir sıklıkta görülen MDS/lösemiye dönüşüm henüz bildirilmemiştir⁽⁸⁾.

Ağır konjenital nötropeni (AKN) ve Kostmann hastalığı: Konjenital nötropeniler 1/1.000.000 sıklıkta görülürler. Kostmann hastalığı adını aldığı yazar tarafından ilk defa 1950 yılında tanımlanmıştır. Otozomal resessif geçişlidir⁽⁹⁾. Daha sonra Kostmann hastalığına benzeyen bir sürü ağır konjenital nötropeni vakası görülmüş olup, bunların birbirinden farklı genotipe sahip oldukları 1999 yılında ELA 2 gen mutasyonlarının, 2007 yılında da HAX 1 mutasyonunun tanımlanmasıyla mümkün olmuştur. Kostmann ve siklik nötropeni haricindeki ağır konjenital nötropeni vakaları Tablo 2'de görülmektedir^(4,10).

Tablo 2. Ağır konjenital nötropenin, genetik ve klinik özellikleri.

AKN fenotipleri	Genetik geçiş	Gen	Klinik özellikler
Ağır konjenital nötropeni	Otozomal dominant	ELA 2	Statik nötropeni, MDS/AML riski (+)
Ağır konjenital nötropeni	Otozomal dominant	GFI 1	Statik nötropeni, lenfopeni
Ağır konjenital nötropeni	X'e bağlı resesif	WASP	Varyant Wiskott-Aldrich sendromu
Ağır konjenital nötropeni	Otozomal dominant	G-CSFR	Refraktör sitopeni, MDS/AML riski (-)

AKN vakalarında yaşamın ilk ayından itibaren omfalit, otitis media, pnömoni, abseler ve genelde stafilkok, streptokok, psödomonas ve mantar üremeleri dikkati çeker. Nötrofil sayısı $200/mm^3$ 'ün altındadır. Kompensatuvar olarak eozinofili ve monositöz görülür. Hafif anemi ve trombositöz olabilir. Kemik iliğinde miyelopoezin promiyelosit veya miyelosit düzeyinde duraklaması dikkati çeker. "Maturasyon arresti" AKN vakalarının nedeni, ELA-2 genindeki mutasyonların nötrofil elastaz düzeyini azaltması bunun da apoptozu arttırmasıdır⁽⁷⁾. Tedavi olarak enfeksiyonlarla mücadele edilir. G-CSF uygulamaya girmesi yaşam kurtarıcı olmuştur. Beş mcg/kg/günle başlanır ve MNS'yi $1000-1500/mm^3$ arası tutan doza gelir. Bazı merkezler MDS/lösemi riskinden dolayı uygun donörü olan her AKN vakasına kemik iliği nakli önermektedir. Bazı merkezler ise yüksek doz G-CSF gereksinimi olanlar, G-CSF tedavisine direnç geliştirenler ile edinsel G-CSFR mutasyonu saptananlara nakil, diğerlerine konservatif yaklaşım önermektedir⁽²⁾.

Shwachman-Diamond sendromu: Otozomal resesif geçer. Nötropeni, ekzokrin pankreas yetersizliği, boy kısalığı ve metafizeal displazi ile karakterizedir. Nötropeni zamanla kemik iliği yetersizliğine dönüşebilir. Kostmann ve ağır AKN vakalarında olduğu gibi MDS ve akut miyeloid lösemi gelişimi riski vardır Malabsorbsiyon yaşamın ilk aylarından itibaren dikkati çeker. Buna boyun kısa kalması eşlik eder. Pankreas fonksiyonları zamanla iyileşme gösterir. Bu da tanı güçlüğüne neden olabilir. Yüzde 50 vakada metafizeal disostoz yanında göğüs kafesi defektleri, klinodaktili, sindaktili, kifoz ve osteopeni vardır. Kemik iliğinde görülen miyeloid hipoplazi tanıya yardımcı değildir. Tedavi olarak enzim replasmanı yapılır. Enfeksiyonlarla mücadele prensipleri febril nötropenide olduğu gibidir. Kemik iliği nakli konusunda henüz yeterince uzlaşma sağlanmamıştır. Bugün için MDS/lösemi geliştirenlere yapılmaktadır. MDS/lösemi riski %16 civarındadır^(2,6,11).

Diskeratozis konjenita: Genellikle X'e bağlı, %10 oranında otozomal dominant geçer. Bu hastalığın bilinen triadı deride anormal pigmentasyon, tırnak distrofisi ve oral lökoplakidir. Ayrıca boy kısalığı, gelişim geriliği, epifora, diş çürükleri ve kayıpları, akciğer hastalığı ve saç dökülmeleri vardır. Hastaların % 90'ı üç yaş civarında en az bir hematolojik seride azalma gösterir. Yüzde 50 vakada 10 yaş civarında aplastik anemi gelişir. Yüzde 60 vakada DKC 1 geninde defektler vardır. Vakaların 2/3'si kemik iliği yetersizliğinden ölür. Yüzde 9 vakada Hodgkin ve değişik kansinimler şeklinde kanser gelişir. Kemik iliği naklinin ne zaman yapılması gerektiği henüz tam olarak belirlenmemiştir^(2,4).

Barth sendromu: X'e bağlı resesif taşınır. Tafazzin (TAZ) genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Kardiyomyopati, nötropeni, kas zayıflığı ve büyüme geriliği ile karakterizedir. Nötropeni mekanizması tam olarak bilinmemektedir^(2,4).

Glikojen depo hastalığı tip 1b: Hipoglisemi, hiperlaktikasidemi, hiperlipidemi, hipertürisemi gibi metabolik bozukluklar ile diğer depo hastalıkları gibi hepatomegali, büyüme geriliği ve osteopeni yanında nötropeni ve buna bağlı olarak yineleyen bakteriyel enfeksiyonlar, aftöz ülserler ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dikkati çeker. Nötropeni için G-CSF verilir^(2,4).

Pearson sendromu: Mitokondrial DNA daki büyük delesyonlar nedeniyle apoptozun hızlanmasıyla ortaya çıkar. Süt çocukluğu döneminde başlayan makrositik anemi ve buna bazen eşlik eden nötropeni ve/veya trombositopeni, ekzokrin pankreas yetersizliği, karaciğer ve böbrek bulguları ve büyüme geriliği ile karakterizedir. Kemik iliği normosellüler olmakla beraber artmış vakuolizasyon, hemosideroz ve ring sideroblastlar dikkati çeker. Tedavide anemi için transfüzyon, nötropeni için G-CSF, pankreas yetersizliği için de enzim tedavisi verilir^(2,4).

Chediak-Higashi sendromu: LYST genindeki mutasyonlar nedeniyle intrasellüler granüllerin hareketleri bozulmuştur. İnfeksiyonlara eğilim yanında parsiyel okülokütanöz albinizm, hafif kanama diatezi ve progressif periferik nöropati ile karakterizedir. Periferik yaymada nötrofillerde iri granüller dikkati çeker. İnfeksiyonlar sırasında yaşamı tehdit edebilecek sekonder hemofagositik sendrom riski mevcuttur. Tek tedavi seçeneği kemik iliği naklidir ^(2,4).

Cohen sendromu: Otozomal resessif taşınır. Sekizinci kromozomdaki VPS13B genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Mental retardasyon, mikrosefali, aydede yüzü, miyopi, retinitis pigmentosa, obesite ve ligament hiperlaksitesi ile karakterizedir. Yüzde 90 vakada nötropeni vardır ve kronik gingivostomatite neden olur. Kemik iliği hücreden zengindir ve maturasyon arresti görülmez ⁽⁴⁾.

Griscelli sendromu: Otozomal resessif geçer. Vakaların saçları gümüş-gri renktedir. Üç tipi vardır. Tip II'den RAB27A mutasyonu sorumludur. Hastaların çoğunda orta şiddette nötropeni vardır. Sıklıkla piyojenik infeksiyonlara maruz kalırlar ve infeksiyonlar sırasında sekonder hemofagositik sendrom tablosu gelişme riski yüksektir. Küratif tedavisi kemik iliği nakliyle olur ⁽¹²⁾.

Hermansky-Pudlak sendromu tip II: Otozomal resessif geçer. AP3B1 genindeki mutasyonlar nedeniyle hücrenin veziküler trafik sistemi bozulmuştur. Trombositlerdeki dens cisimciklerin eksikliği nedeniyle kanama diatezi ve melanositlerin etkileşmesi sonucunda okülokütanöz albinizm görülür. Ayrıca sitotoksik T ile doğal katil hücreler de etkilenmiştir. Nötropeni ciddidir ve infeksiyonlar sırasında sekonder hemofagositik sendrom gelişebilir ⁽⁶⁾.

P 14 eksikliği: Otozomal resessiftir. MAPBIP genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Protein p 14 endozomların biogenezi ve mitojen aktive protein kinazın geç endozomlara relokalizasyonu için gereklidir. Nötropeni, parsiyel albinizm, boy kısalığı, B hücre ve sitotoksik T hücre eksikliği ile karakterizedir ⁽¹³⁾.

Kıkırdak-saç hipoplazisi: Otozomal resessif geçer. RMRP genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Kısa ekstremiteli cücelik, seyrek ve zarif saçlar,

immün yetersizlik ve artmış kanser olasılığı ile karakterizedir. Sıklıkla nötropeni eşlik eder. Küratif tedavi kemik iliği nakliyle olur. Az sayıda etkili G-CSF kullanımı bildirilmiştir ^(2,6).

Hiper-IgM sendromu: Üç tipi vardır ve üç genetik defektle meydana gelir. Hastalarda IgM artmış, IgA ve IgG azalmıştır. Yineleyen bakteriyel ve fırsatçı infeksiyonlar, nötropeni, Coombs pozitif hemolitik anemi, lenfoid hiperplazi ile karakterizedir. Nötropeni nedeni azalmış endojen G-CSF yapımıdır. Tedavide IVIG artı G-CSF kullanılır. Kemik iliği nakli diğer seçenektir. Nötropeni ayrıca sık görülen değişken immün yetersizlik, izole IgA eksikliği ve X'e bağlı agammaglobulinemide de görülebilir ^(4,5,6).

Schimke'nin immün-osseöz displazisi: Otozomal resessiftir. SMARCAL 1 genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Spondiloepifizeal displazi, büyüme geriliği, böbrek yetersizliğine kadar ilerleyen nefrotik sendrom, nötropeni ve defektif hücresel immünite ile karakterizedir. Nötropeni G-CSF ile tedavi edilebilir. İmmün yetersizlik durumunda kemik iliği nakli yapılmalıdır ^(4,5,6).

Miyelokateksis ve WHIM sendromu: Otozomal dominant geçişlidir. CXCR4 genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Orta ve ağır nötropeni yanında siğiller, hipergammaglobulinemi ve yineleyen infeksiyonlarla karakterizedir. Miyeloid hücreler kemik iliğinden mobilize olamazlar ve apoptoza maruz kalırlar. Nötropeni G-CSF'e yanıt verir ^(4,5,6).

Wiskott-Aldrich sendromu: Bilinen sendromun nötropenik varyantıdır. WAS genindeki farklı mutasyonlar tamamen farklı bir fenotipe neden olurlar. X'e bağlı resessif taşınır. Kanama diatezi ve ekzema yoktur. Yineleyen infeksiyonlar AKN kliniğini düşündürür. Kemik iliğinde azalmış granülositopoez ile beraber her üç seride displazi dikkati çeker. Nötropeni G-CSF tedavisine yanıtlıdır ^(4,5,6).

SEKONDER NÖTROPENİLER

İnfeksiyonlara bağlı nötropeni: İnfeksiyon amillerinin hemen hepsi nötropeni yapabilir. Virüsler genelde hastalığın ilk 24-48 saati içinde (viremi dönemi), 3-6 süren nötropeni ataklarına neden olur. Virüslerin nötropeni yapma mekanizmaları şöyledir:

1. Nötrofillerin sirküle eden havuzdan marjinal havuza geçmeleri,
2. Sekestrasyon,
3. Artmış nötrofil tüketimi.

Her virüs nötropeni yapabilir. Ancak en sık yapanlar CMV, Epstein-Barr, hepatit A ve B, influenza A ve B, kızamık, RSV, parvovirüs B19, rubella ve su çiçeği virüsleridir. Bakterilerden tifo, paratifo, tüberküloz, bruselloz ve tularemi nötropeni yapabilir. Ayrıca sıtma sırasında nötropeni görülebilir. Sepsis sırasında nötropeni nötrofillerin destrüksiyonu ve kemik iliği rezervlerinin tüketimi ile ilgilidir. Yukarıda anılan etkenlerin neden oldukları yanında post-infeksiyöz nötropeni tanısı konulabilmesi için:

1. Tam kan sayımı haftada bir altı hafta boyunca yapılır,
2. Bu arada alta yatan hastalıklar araştırılır,
3. Altı hafta boyunca herhangi bir tanı konamazsa ve nötrofil sayısı normale dönerse yine postinfeksiyöz nötropeni tanısı kabul edilir. Altıncı hafta sonunda, nötropeni düzelmemişse kemik iliği yapılmalıdır ^(1,5).

İlaça bağlı nötropeni: Birçok nedenle ilaca bağlı nötropeni olabilir:

1. Miyeloid yapımın idiosinkratik supresyonu (antibiyotikler, sulfonamidler, antidiabetikler, antitiroid ilaçlar, antihistaminikler ve antihipertansifler),
2. Devamlı verilen ilaçlarda doz bağımlı supresyon (sitotoksik ilaçlar),
3. İlacın metabolizasyonu sırasında kişisel farklılıktan kaynaklanan supresyon (fenotiazin, tiurasil gibi),
4. İlaç-hapten hastalığına bağlı destrüksiyon (dipiron, fenilbutazon, sulfapiridin gibi).

İMMÜN NÖTROPENİLER

Alloimmün neonatal nötropeni: Rh hastalığında olduğu gibi antikorlar lökositlerin antijenlerine karşı gelişmiştir. Bebekler asemptomatik olabilirler veya piyoderma, omfalit, pnömöni gibi infeksiyon geçirebilirler. Nötropeni genellikle iki ay içinde geriler. Kemik iliği hipersellülerdir. Tedavide antibiyotikler, IVIG ve gerektiğinde G-CSF kullanılır ⁽⁷⁾.

Otoimmün neonatal nötropeni: Annede, sahip olduğu otoimmün hastalık nedeniyle bulunan antilökosit antikorlar plasentadan geçerek bebekte nötropeniye neden olurlar. Sistemik lupuslu annenin çocuğu buna bir örnektir. Klinik ve tedavi yaklaşımları bir önceki hastalıkta olduğu gibidir ⁽¹⁴⁾.

Otoimmün nötropeni (OİN): Otoimmün hemolitik anemi ve İTP benzeri hastalıktır. Lökositlere karşı gelişmiş antikorlar nedeniyle olur. Sıklıkla 3-30 aylar arasında görülür. Genelde hafif ender olarak hayatı tehdit eden infeksiyonlar görülür. Nötrofil sayısı 200-1000/mm³ arasındadır. Antinötrofil antikorlar %75 vakada ilk ölçümde pozitifler. Kalan kısımda, tetkiki bazen birden fazla yinelemek gerekir. Vakaların % 95'i 7 ila 24 ay içinde remisyona girer. Hafif vakalarda antibiyotik tedavisi yeterli olurken, ağır vakalar G-CSF tedavisine iyi yanıt verir ⁽¹³⁾. Otoimmün nötropeni bazen Evans sendromu, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, tirodit, insüline bağımlı diyabet mellitus ve sık görülen değişken immün yetersizlikte de görülebilir. Bazı yazarlar sütçocukluğu döneminde görülen OİN'i primer otoimmün, diğer otoimmün hastalıklarla görüleni de sekunder otoimmün olarak kabul ederler ⁽²⁾.

Psödonötropeni: Bazen nötrofiller marjinal havuza geçiş yaparlar ve sayımlarda düşük rakam görülür. Kemik iliği normal görünümündedir. Adrenalin injeksiyonu ile sayı normale döner ⁽²¹⁾.

İnefektif miyelopoez: Kronik bir nötropeni durumudur. İnfeksiyonlar sırasında sayı normal bulunur. Kemik iliğinde dens piknotik kromatinli dejenerasyon polimorflar görülür ⁽²⁾.

Kronik idiopatik nötropeni: Bunlar daha önce söylenilen hiçbir gruba uymazlar. Nötrofillerin azalmış veya inefektif üretimi artmış apoptoza bağlı olabilir. Genel olarak sendromik olmayan konjenital nötropenilere benzeseler de her zaman daha hafif infeksiyonlara maruz kalırlar ve daha hafif seyrediler. Bazılarının antikorları negatifleşmiş otoimmün nötropeniler olabileceği varsayılmaktadır ⁽⁵⁾.

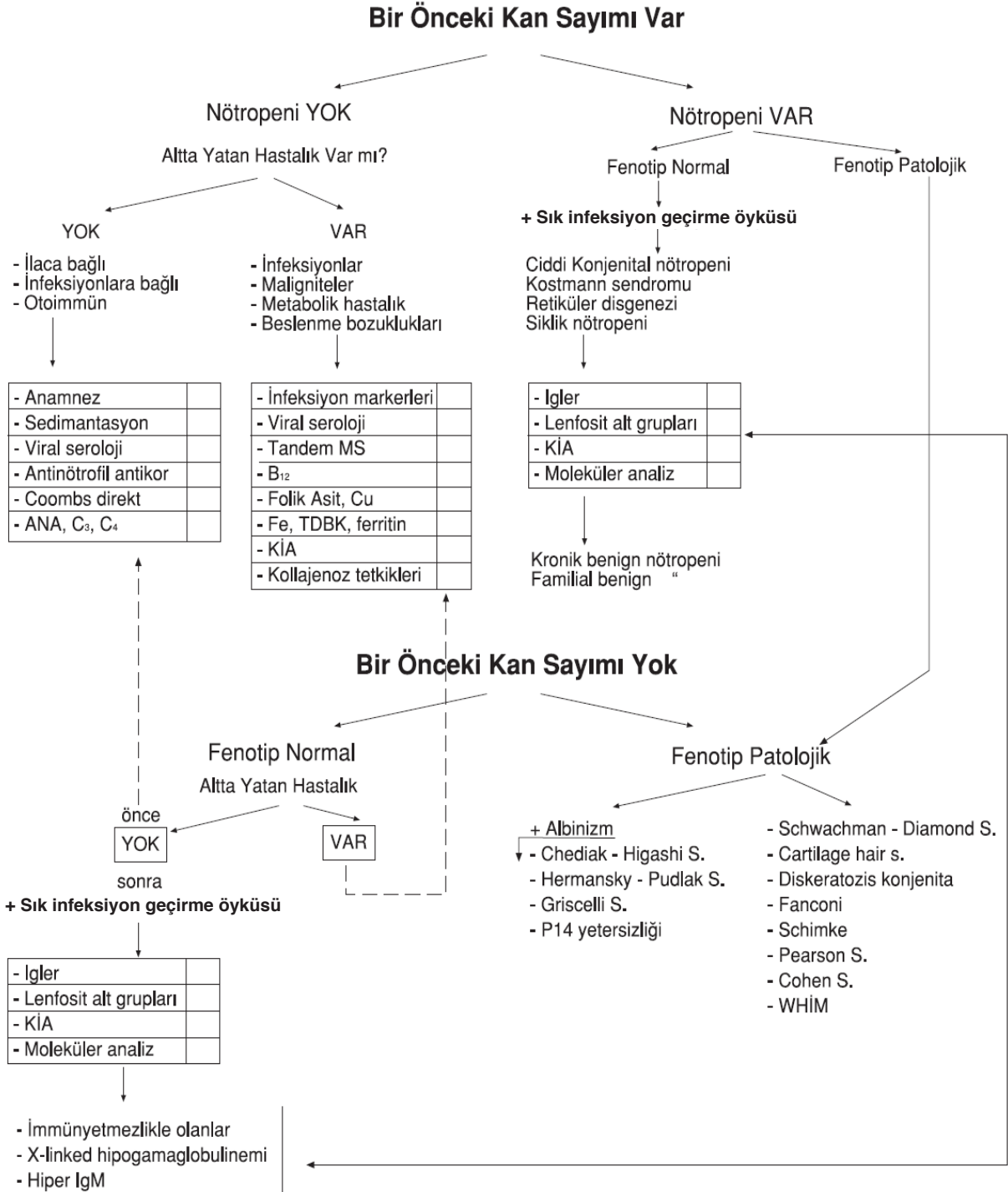
NÖTROPENİ YÖNETİMİ

Birçok kitapta nötropenik hastalarda yapılması gerekenler tablolar halinde verilmektedir. Bizler de bu

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK HEMATOLOJİ / ONKOLOJİ BİLİM DALI

NÖTROPENİYE YAKLAŞIM



kurala uyup yapılması gerekenleri sıralayacağız. Daha sonra çok pratik olduğuna inandığımız algoritmamızı sizlerle paylaşacağız. Testlere geçmeden hastadan iyi bir anamnez alınmalı, annenin ve tüm ailenin benzer hastalıkları sorgulanmalı, geçirilmiş herhangi bir infeksiyon, kullanılmış ilaç isimleri ortaya çıkarılmalıdır. Bu arada hastanın fenotipi incelenmeli, sendromik olup olmadığına bakılmalı, gerektiğinde genetik konsültasyonu istenmelidir. Altta yatan hastalıklar açısından, özellikle nötropeniye diğer sitopenilerin de eşlik ettiği durumlarda, kemik iliğini istila eden hastalıklar irdelenmeli, kemik iliği aspirasyonu geciktirilmemelidir. Süratle karar verilmesi gereken durumlardan bir tanesi de tabloya hemofagositik sendrom bulgularının eşlik ettiği durumlardır. Hemofagositik sendrom özellikle albinizm ile giden veziküler transport bozukluklarından, Chediak-Higashi sendromu, Griscelli tip 2 sendromu ve Hermansky-Pudlak tip 2 sendromunda görülebilir. Nötropeni ile gelen bir hastada yukarıdaki değerlendirmeler yapıldıktan sonra istenecek testler ve izlenecek algoritma aşağıda olduğu gibidir:

İlk testler: Tam kan sayımı, sedimantasyon, viral seroloji, antinötrofil antikorlar, direk Coombs testi, ANA, C₃, C₄.

Altta yatan hastalık varsa: Tandem MS, B12, folik asit, Cu, Fe, TDBK, ferritin, KİA, anti-DNA.

Sık infeksiyon geçirme öyküsü varsa: Ig'ler, lenfosit alt grupları, KİA, moleküler analiz.

TEDAVİ

Febril nötropeni daha çok malign hastalıklar ve miyelosupresif tedavi alanlarda görülür. Burada ciddi sepsis riski çok fazladır ve gerekli kültürler alındıktan sonra derhal uygun antibiyotikler başlanmalıdır. Konjenital nötropenilerde ise durum biraz daha farklıdır. Benign olan ve yineleyici olmayan durumlar izlenebilir. Yüzeysel ve hafif infeksiyonlar oral antibiyotikle tedavi edilebilirler. İnvazif ve yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda IV antibiyotik kombinasyonlarına süratle başlanır. Sıklık ve ağır konjenital nötropenide daha öncede söylendiği gibi G-CSF verilir. MDS/lösemi riski iyi izlenmeli ve değerlendirilmelidir. Bu durumlarda kemik iliği nakli geciktirilmemelidir⁽¹⁵⁾. Konjenital ve sendromik formlar için tedavi

seçenekleri daha önce verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. **Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, et al.** Congenital and acquired neutropenia consensus on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):10-7. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.23108> PMID:21448998
2. **Bonilla MA.** Disorders of white blood cells. In Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Lanzkowsky ed, 5th edition, Amsterdam, Elsevier, 2011, pp:272-320.
3. **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. PMID:11001877
4. **Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al.** Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26 Review. PMID:21595885 PMCid:3127744
5. **Dinauer MC and Newburger PE.** Quantitative granulocyte and mononuclear phagocyte disorders. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE eds, 7th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009, pp:1137-52.
6. **Boxer LA and Newburger PE.** A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:609-14. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21282> PMID:17584878
7. **Berliner N, Horwitz M, Loughran TP.** Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Educ Program* 2004, pp:63-79. PMID:15561677
8. **Vandenbergh C, Beel C.** Severe congenital neutropenia, a genetically heterogeneous disease group with an increased risk of AML/MDS. *Pediatr Rep* 2011;3(Suppl 2):e9. PMID:22053285 PMCid:3206537 <http://dx.doi.org/10.4081/pr.2011.s2.e9>
9. **Kostmann R.** Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* 1956;45:1-78. PMID:13326376
10. **Ward AC, van Aesch YM, Gits J, et al.** Novel point mutation in the extracellular domain of the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptor in a case of severe congenital neutropenia hyporesponsive to G-CSF treatment. *J Exp Med* 1999;190:497-507. PMID:10449521 PMCid:2195597 <http://dx.doi.org/10.1084/jem.190.4.497>
11. **Freeman MH, Bonilla, Frier C, et al.** Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000; 96:429-36. PMID:10887102 <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-26>
12. **Menasche G, Ho CH, Sanal O, et al.** Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results a melanophillin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion. *J Clin Invest* 2003;112(3):450-6. PMID:12897212 PMCid:166299
13. **Bohn G, Allroth A, Brandes G, et al.** A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein. *Nature Medicine* 2007;13:1:39-45. PMID:17195838 <http://dx.doi.org/10.1038/nm1528>
14. **Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K.** Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91(1):181-6. PMID:9414283
15. **Newburger PE, Boxer LA.** Leukopenia. In Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, Schor NF, Behrman RE eds, 19th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2009, pp:746-52.