

ÇOCUKLUK ÇAĞI NÖTROPENİLERİNE YENİ YAKLAŞIMLAR

Prof Dr Ömer Devocioğlu *

Nötropeniler çocuk hematoloji biliminin en önemli hastalıklarından biridir. Buna rağmen bazı standartların henüz geliştirilmemiş olması nedeniyle, hekimlerin tanı ve tedavi yönetiminde hala zorlandıkları konuların başında gelirler. Nötropeniler yenidoğan döneminden çocukluk çağının sonuna kadar, bazen asemptomatik, bazen hafif, bazen de ölümcül seyreden klinik tablolara neden olurlar.(1)

Tanım: Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının(MNS) 1500/mm³'ün altına düşmesine denir. MNS sayısı total lökosit sayısının polimorf nüveli lökositler (PNL) ile çomak (band,stab) yüzdelerinin çarpımının 100'e bölünmesiyle elde edilir. Nötropenin ağırlığı MNS ile direk ilişkilidir. Buna göre:

Ağır nötropeni : MNS <500/mm³

Orta nötropeni : MNS 500-1000/mm³

Hafif nötropeni : MNS 1000-1500/mm³ olarak tanımlanır.(2)

Tarihçe: İlk konjenital nötropeni 1950 yılında İsveçli Kostmann tarafından infantil genetik agranülositoz adıyla tarif edilmiştir. Daha sonra aynı yazar 1975 yılında 10 olgu daha tanımlamış ve bu hastalık literatüre Kostmann Sendromu olarak geçmiştir. 2000'li yıllara gelindiğinde Kostmann Sendromu artık ağır konjenital nötropenilerin(AKN) bir alt grubudur.1999 yılında Dale ve ark. önce siklik nötropeni olgularından,2000 yılında da AKN olgularından ELANE mutasyonlarının sorumlu olabileceğini gösterdiler.Böylece siklik nötropeniler de ağır konjenital nötropeni grubuna dahil edilmiş oldu. Aynı yıl G-CSFR3 mutasyonları, 2003 yılında GFI 1 mutasyonları, 2006'da da Wiskott-Aldrich proteininde nötropeni tablosuna neden olan mutasyon tanımlandı. Bunu 2007 yılında otozomal geçiş gösteren Kostmann olgularında HAX 1 mutasyonlarının gösterilmesi izledi.Böylece ağır konjenital nötropeni grubunda benzer fenotipe sahip beş grup hastalık tanımlanmış oldu.

* İstanbul Tıp Fakültesi,Çocuk Hematoloji/Onkoloji B.Dalı, Öğretim Üyesi

Sınıflama:Bu gün en çok kullanılan sınıflamaya göre nötropeniler primer ve sekonder olarak iki büyük gruba ayrılırlar:(2,3,4,5)

Tablo I: Nötropeni Sınıflaması

Primer Nötropeniler	Sekonder Nötropeniler
Granülositopoez bozuklukları	İnfeksiyonlara bağlı
Retiküler disgenezi	İlaca bağlı nötropeni
Siklik nötropeni	Otoimmün nötropeni
Ağır konjenital nötropeni ve Kostmann hastalığı	Evans Sendromu
Sendromik nötropeniler	Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
Ribozomal disfonksiyon bozuklukları	Kronik benign nötropeni
Shwachman-Diamond sendromu	Neonatal otoimmün nötropeni
Diskeratozis konjenita	Neonatal alloimmün nötropeni
Metabolizma bozuklukları	İmmün bozukluklarla birlikte nötropeni
Barth sendromu	Metabolik hastalıklarla birlikte nötropeni
Glikojen depo hastalığı tip 1b	Nutrisyonel eksikliklerle birlikte nötropeni
Pearson sendromu	Retiküloendotelyal sekestrasyon
Veziküler transport bozuklukları	Kemik iliği infiltrasyonları
Chediak –Higashi sendromu	Kronik idiopatik nötropeni
Cohen sendromu	
Griscelli tip 2 sendromu	
Hermansky-Pudlak sendromu tip 2	
P 14 eksikliği	
İmmün fonksiyon bozuklukları	
Kıkırdak-Saç hipoplazisi	
Hiper-IgM sendromu	
Schimke'nin immün osseoz displazisi	
Wiskott-Aldrich Sendromu	
Miyelokateksis ve WHIM Sendromu	

Bir diğler sınıflamada ise nötropeniler dört büyük gruba ayrılmaktadırlar:

I. azalmış yapıma bağılı nötropeniler (konjenital ve edinsel),

II. artmış yıkıma nötropeniler (immün, non-immün),

III. açığa çıkma sorunlu nötropeni

IV. artmış marjinyasyona bağılı nötropeni (psödonötropeni) (2).

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 iliğı nakli gerekir. Geni bilinmemektedir.

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 esnasında monosit artışı dikkati çeker. Nötrofiller artarken monositlerde paralel bir şekilde azalır. Ataklar esnasında hastalarda halsizlik, ateş, ağız ülserleri, perirektal abse , sellülit ve lenfadenopati görülür. Hastalığın ağırlığı asemptomatik klinik tablodan hayati tehdit eden sepsise kadar değışir. Sepsisten daha çok Clostridium Perfringens ve Gram (-) etkenler sorumludur. Ağır klinik tablolar genellikle pnömoni ve peritonit nedeniyledir. Uygun tedavi edilmediğı 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 esnasında geniş spektrumlu antibiotikler yanında G-CSF verilir. Bazı olgularda kritik enfeksiyon ataklarını önlemek için profilaktik olarak G-CSF verilebilir. Siklik nötropeni olgularında diğler AKN olgularının aksine , MDS/lösemiye dönüşüm henüz bildirilmemiştir. (6)

Ağır konjenital nötropeni (AKN) ve Kostmann Sendromu: Konjenital nötropeniler 1/1.000.000 sıklıkta görülürler. Kostmann hastalığı adını aldığı yazar tarafından ilk defa 1950 yılında tarif edilmiştir. Otozomal resessif geçişlidir. (7) Daha sonra Kostmann hastalığına benzeyen bir sürü ağır konjenital nötropeni vakası görülmüş olup bunların birbirinden farklı genotipe sahip oldukları 1999 yılında ELANE mutasyonlarının, 2007 yılında da HAX 1 mutasyonunun tanımlanmasıyla mümkün olmuştur. Kostmann ve siklik nötropeni haricindeki ağır konjenital nötropeni olguları tablo.II de görülmektedir.

TABLO II. AKN FENOTİPLERİ	GENETİK GEÇİŞ	GEN	KLİNİK ÖZELLİKLER
Ağır konjenital nötropeni	Otozomal dominant	ELANE	statik nötropeni, MDS/AML riski(+)
“	“	GFI 1	“ ,lenfopeni
“	X'e bağlı resessif	WASP	varyant Wiskott-Aldrich sendromu
“	Otozomal dominant	G-CSFR	refrakter sitopeni,MDS/AML riski(+/-)

AKN olgularında hayatın ilk ayından itibaren omfalit, otitis media, pnömoni, abseler ve genelde stafilokok, streptokok, psödomonas ve mantar üremeleri dikkati çeker. Nötrofil sayısı 200/mm³ 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). AKN olgularının nedeni, ELANE genindeki mutasyonların nötrofil elastaz düzeyini azaltması bunun da apoptozu arttırmasıdır.(5) Tedavi olarak enfeksiyonlarla mücadele edilir. G-CSF'in uygulamaya girmesi hayat kurtarıcı olmuştur. 5mcg/kg/günle başlanır ve MNS 'yi 1000-1500 /mm³ arası tutan doza gelinir. Bazı merkezler MDS/lösemi riskinden dolayı uygun donörü olan her AKN olgusuna kemik iliği nakli önermektedir. Bazı merkezler ise yüksek doz G-CSF ihtiyacı olanlar, G-CSF tedavisine direnç geliştirenler ile edinsel G-CSFR mutasyonu saptananlara nakil, diğerlerine konservatif yaklaşım önermektedir.(2)

Shwachman-Diamond sendromu:Otozomal resessif geçer.Nötropeni,ekzokrin pankreas yetersizliği,boy kısalığı ve metafizeal displazi ile karakterizedir.Nötropeni zamanla kemik iliği yetersizliğine dönüşebilir.Kostmann ve ağır AKN olgularında olduğu gibi MDS ve akut miyeloid lösemi gelişimi riski vardır Malabsorbsiyon hayatın ilk aylarından itibaren dikkati çeker.Buna boyun kısa kalması eşlik eder.Pankreas fonksiyonları zamanla iyileşme gösterebilir.Bu da tanı güçlüğüne neden olabilir.%50 olguda metafizel 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.(2,4)

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

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

Glikojen depo hastalığı tip 1b: Hipoglisemi, hiperlaktikasidemi, hiperlipidemi, hiperürisemi gibi metabolik bozukluklar ile diğer depo hastalıkları gibi hepatomegali, büyüme geriliği ve osteopeni yanında nötropeni ve buna bağlı olarak tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, aftöz ülserler ve inflamatuvar barsak hastalığı dikkati çeker. Nötropeni için G-CSF verilir.

Pearson sendromu: Mitokondrial DNA daki büyük delesyonlar nedeniyle apoptozun hızlanmasıyla ortaya çıkar. Süt ocukluğu 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.

Chediak-Higashi sendromu: LYST genindeki mutasyonlar nedeniyle intrasellüler granüllerin hareketleri bozulmuştur. Eİnfeksiyonlara eğilim yanında parsiyel okülokütanöz albinizm, hafif kanama diatezi ve progressif periferik nöropati ile karakterizedir. Periferik yaymada nötrofillerde iri granüller dikkati çeker. Enfeksiyonlar esnasında hayati tehdit edebilecek sekonder hemofagositik sendrom riski mevcuttur. Tek tedavi seçeneği kemik iliği naklidir.

Cohen sendromu: Otozomal resessif taşınır. 8. kromozomdaki VPS13B genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Mental retardasyon, mikrosefali, aydede yüzü, miyopi, retinitis pigmentosa, obesite ve ligament hiperlaksitesi ile karakterizedir. %90 olguda nötropeni vardır ve kronik gingivostomatite neden olur. Kemik iliği hcrenden zengindir ve maturasyon arresti görülmez.(10)

Griscelli sendromu tip 2: Otozomal resessif geçer. Olguların saçları gümüş-gri renktedir. Üç tipi vardır. Tip 2 den RAB27A mutasyonu sorumludur. Hastaların çoğunda orta şiddette nötropeni vardır. Sıklıkla piyojenik enfeksiyonlara maruz kalırlar ve enfeksiyonlar esnasında sekonder hemofagositik sendrom tablosu gelişme riski yüksektir. Küratif tedavisi kemik iliği nakliyle olur.(11)

Hermansky-Pudlak sendromu tip 2: 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 enfeksiyonlar esnasında sekonder hemofagositik sendrom gelişebilir.

P 14 eksikliği: Otozomal resessiftir. MAPBIP genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Protein p 14 endozomların biogenezi ve mitojen aktive protein kinazın geç endozomlara relokasyonu için gereklidir. Nötropeni, parsiyel albinizm, boy kısalığı, B hücre ve sitotoksik T hücre eksikliği ile karakterizedir.(12)

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.(2,4)

Hiper-IgM sendromu : Üç tipi vardır ve üç genetik defektle meydana gelir. Hastalarda IgM artmış, IgA ve IgG azalmıştır. Tekrarlayan bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar, nötropeni, Coombs pozitif hemolitik anemi ve 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.

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 hücrel immünite ile karakterizedir. Nötropeni G-CSF ile tedavi edilebilir. İmmün yetersizlik durumunda kemik iliği nakli yapılmalıdır.

Miyelokateksis ve WHIM sendromu: Otozomal dominant geçişlidir. CXCR4 genindeki mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Orta ve ağır nötropeni yanında siğiller, hipergammaglobulinemi ve tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterizedir. Miyeloid hücreler kemik iliğinden mobilize olamazlar ve apoptoza maruz kalırlar. Nötropeni G-CSF'e cevap verir.

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. Tekrarlayan enfeksiyonlar AKN kliniğini düşündürür. Kemik iliğinde azalmış granülositopoez ile beraber her üç seride displazi dikkati çeker. Nötropeni G-CSF tedavisine cevaplıdır.

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 esnasında nötropeni görülebilir. Sepsis esnasında 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 altta 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.(1,3)

İlacı bağılı nötropeni: Bir çok nedenle ilacı bağılı nötropeni olabilir:

1. Miyeloid yapının idiosinkratik supresyonu (antibiotikler, sulfonamidler, antidiyabetikler, antitiroid ilaçlar, antihistaminikler ve antihipertansifler),
2. Devamlı verilen ilaçlarda doz bağımlı supresyon (sitotoksik ilaçlar),
3. İlacın metabolizasyonu esnasında kişisel farklılıktan kaynaklanan supresyon (fenotiazin, tiurasil gibi),
4. İlaç – hapten hastalığına bağılı 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, pnömoni gibi infeksiyon geçirebilirler. Nötropeni genellikle iki ay içinde geriler. Kemik iliği hipersellülerdir. Tedavide antibiotikler, IVIG ve gerektiğinde G-CSF kullanılır.

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.

Otoimmün nötropeni (OİN): Otoimmün hemolitik anemi ve İTP benzeri hastalıktır. Lökositlere karşı gelişmiş antikorlar nedeniyle olur.Sıklıkla 3-30 aylar arasında görülür. Genelde hafif nadiren hayatı tehdit eden enfeksiyonlar görülür. Nötrofil sayısı 200-1000 /mm³ arasındadır. Antinötrofil antikorlar %75 olguda ilk ölçümde pozitifler. Kalan kısımda, tetkiki bazen birden fazla tekrarlamak gerekir. Olguların % 95'i 7 ila 24 ay

içinde remisyona girer. Hafif olgularda antibiotik tedavisi yeterli olurken, ağır olgular G-CSF tedavisine iyi cevap verirler (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 süt çocukluğu döneminde görülen OİN'i **primer otoimmün**, diğer otoimmün hastalıklarla görüleni de **sekonder 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.

İnefektif miyelopoez : Kronik bir nötropeni durumudur.İnfeksiyonlar esnasında sayı normal bulunur. Kemik iliğinde dens piknotik kromatinli dejenere polimorflar görülür.

Kronik idiyopatik nötropeni : Bunlar daha önce bahsedilen hiçbir gruba uymazlar. Nötrofillerin azalmış veya ineffektif üretimi artmış apoptoza bağlı olabilir. Genel olarak sendromik olmayan konjenital nötropenilere benzeseler de her zaman daha hafif enfeksiyonlara maruz kalırlar ve daha hafif seyrederek.Bazılarının antikoru negatifleşmiş otoimmün nötropeniler olabileceği varsayılmaktadır. (3)

NÖTROPENİ YÖNETİMİ

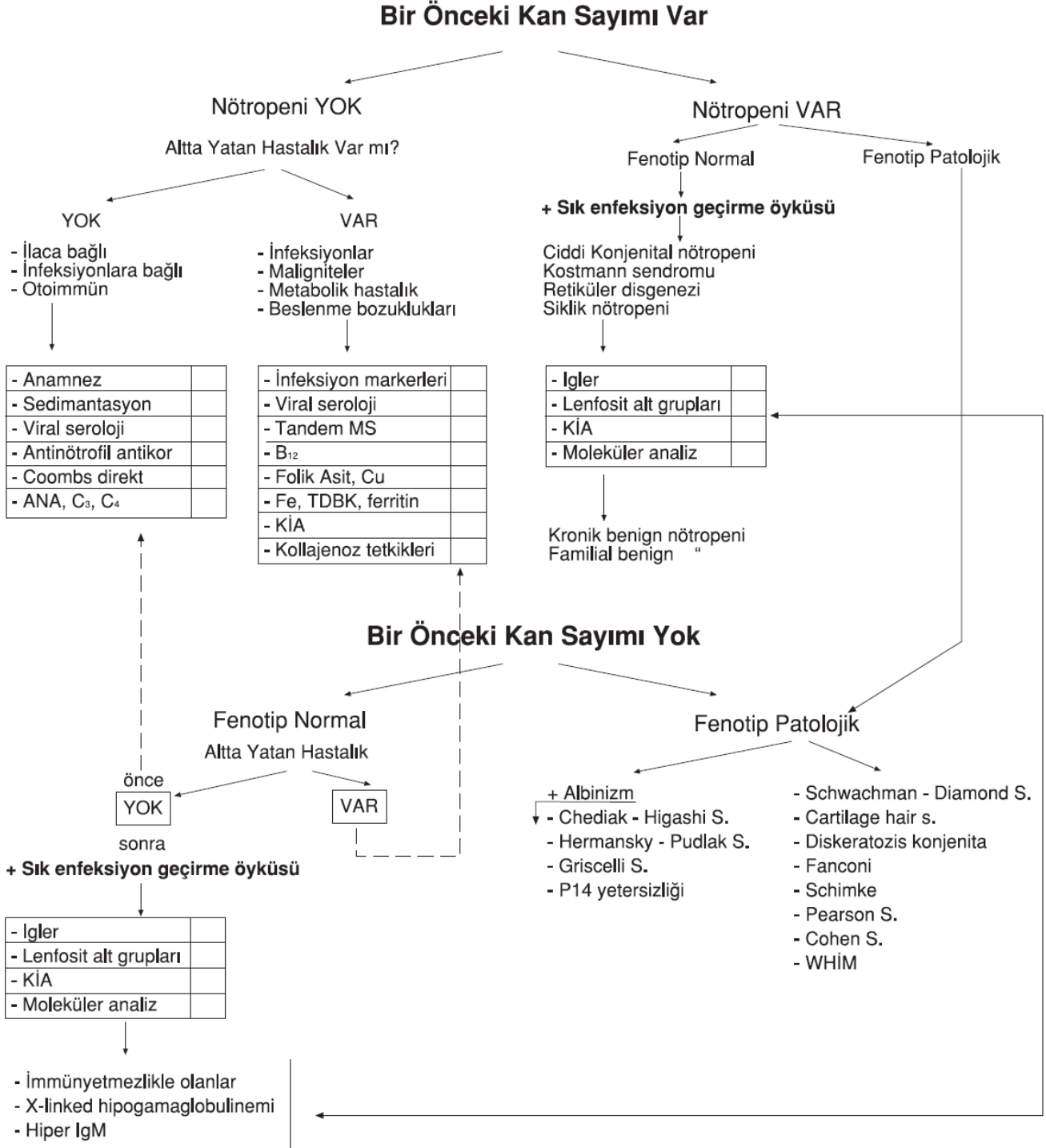
Bir çok kitapta nötropenik hastalarda yapılması gerekenler tablolar halinde verilmektedir.Burada öncelikle yapılması gerekenler sıralanacak daha sonra da çok pratik olduğuna inandığımız İstanbul Tıp Fakültesi algoritması sunulacaktır.Nötropenik hastalarda tetkiklere geçmeden hastadan iyi bir anamnez alınmalı, annenin ve tüm ailenin benzer hastalıkları sorgulanmalı, geçirilmiş herhangi bir enfeksiyon, kullanılan 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 durumların başında tabloya hemofagositik sendrom bulgularının eşlik ettiği durumlar gelir.Hemofagositik sendrom özellikle albinizm ile giden veziküler transport bozukluklarından,Chediak-Higashi sendromu,Griscelli tip 2 sendromu ve Hermansky-Pudlak tip 2 sendromunda görülür.Nötropeni ile gelen bir hastada yukarıdaki değerlendirmeler yapıldıktan sonra istenecek tetkikler ve izlenecek algoritma aşağıda olduğu gibidir:

İlk tetkikler: Tam kan sayımı, sedimentasyon, viral seroloji, antinötrofil antikoru, direk Coombs testi, ANA, C3,C4

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

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

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HEMATOLOJİ / ONKOLOJİ BİLİM DALI
NÖTROPENİYE YAKLAŞIM



* Tereddüt halinde ara: Prof.Dr. Ömer Devicioğlu

TEDAVİ

Febril nötropeni daha çok malign hastalıklar esnasında ve mielosupresif tedavi alanlarda görülür. Burada ciddi sepsis riski çok fazladır ve gerekli kültürler alındıktan sonra derhal uygun antibiotikler başlanmalıdır. Konjenital nötropenilerde ise durum biraz daha farklıdır. Benign olan ve tekrarlayıcı olmayan durumlar izlenebilir. Yüzeysel ve hafif infeksiyonlar oral antibiotikle tedavi edilebilirler. İnvazif ve hayatı tehdit eden infeksiyonlarda ise IV ampirik antibiotik kombinasyonlarına süratle başlanmalı ve nötrofil yükselten ilaçlar verilmelidir. Siklik ve ağır konjenital nötropenide daha öncede söylendiği gibi profilaksi amaçlı G-CSF verilmeli ve hasta yakından izlenmelidir. MDS/lösemi riski iyi izlenmeli ve değerlendirilmelidir. Bu durumlarda ,dirençli olgularda ve yüksek doz G-CSF gereksinim olanlarda kemik iliği nakli geciktirilmemelidir. Bazı araştırmacılar daha radikal bir şekilde tüm AKN olgularına kemik iliği nakli önermektedir(14). Konjenital ve sendromik formlar için tedavi seçenekleri metin içinde daha önce detaylı bir şekilde 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 Jul 15;57(1):10-17.
2. Bonilla M A: Disorders of white blood cells. In *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, Lanzkowsky ed, 5th edition, Amsterdam, Elsevier, 2011, pp:272-320.
3. Dinuer 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:1137-1152.
4. Boxer LA and Newburger PE: A Molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:609-614.
5. Berliner N, Horwitz M and Loughran TP: Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Educ Program*. 2004 pp:63-79
6. Vandenberghe P and Beel C: Severe congenital neutropenia, a genetically heterogeneous disease group with an increased risk of AML/MDS. *Pediatr Rep*. 2011 Jun 22;3(Suppl 2):e9.
7. Kostmann R: Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* 1956,45:1-78.

8. 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.
9. Freeman MH, Bonilla, Frier C, et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000; 96:429-436.
10. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al: Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 May 19;6:26 Review.
11. Menasche G, Ho CH, Sanal O, et al. Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion. *J Clin Invest*. 2003 August 1;112 (3):450-456.
12. 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.
13. Bux J, Behrens G, Jaeger G and Welte K: Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998 Jan 1, 91(1):181-6.
14. Newburger PE and 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:746-752.