

# Granulocitopenije u djece

---

**Lujić, Kristijan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:493434>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Kristijan Lujić**

# **Granulocitopenije u djece**

**Diplomski rad**



ZAGREB, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ernesta Bilića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS KRATICA

AIN – autoimuna neutropenija (eng. autoimmune neutropenia)

AML – akutna mijeloična leukemija

ANA – antinuklearna protutijela (eng. antinuclear antibodies)

ANC – apsolutni broj neutrofila (eng. absolute neutrophil count)

CBN – kronična benigna neutropenija (eng. chronic benign neutropenia)

C/EBP – CCAAT/pojačivački vezivni protein (eng. CCAAT/enhancer-binding protein)

CIN – kronična idiopatska neutropenija (eng. chronic idiopathic neutropenia)

CLP – zajednička limfoidna progenitorna stanica (eng. common lymphoid progenitor)

CRP – C-reaktivni protein

CMP – zajednička mijeloidna progenitorna stanica (eng. common myeloid progenitor)

CMV – citomegalovirus

CT – kompjutorizirana tomografija (eng. computed tomography)

DBA – Diamond-Blackfan anemija

DC – urođena diskeratoza (eng. dyskeratosis congenita)

FA – Fanconi anemija

G-CSF – faktor rasta granulocitnih kolonija (eng. granulocyte colony-stimulating factor)

GIFT – test imunofluorescencije za anti-granulocitna protutijela (eng. granulocyte immunofluorescence test)

GM-CFU – jedinica za formiranje kolonija granulocita i makrofaga (eng. granulocyte-macrophage colony forming unit)

GM-CSF – faktor rasta granulocitnih i makrofagnih kolonija (eng. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

GMP – granulocitna i monocitna progenitorna stanica (eng. granulocyte monocyte progenitor)

HH – Hoyeraal-Hreidarsson sindrom

HHV6 – humani herpes virus 6 (eng. human herpesvirus 6)

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency virus)

HSC – krvotvorne matične stanice (eng. hematopoietic stem cells)

IN – idiopatska neutropenija (eng. idiopathic neutropenia)

KMS – krvotvorne matične stanice

MDS – mijelodisplastični sindrom

MEP – megakariocitna i eritrocitna progenitorna stanica (eng. megakaryocyte erythroid progenitor)

IL-1 $\beta$  – interleukin-1 beta

PMN – polimorfonuklearne stanice (eng. polymorphonuclear cells)

PWCA – čista aplazija bijelih stanica (eng. pure white cell aplasia)

RS – Revesz sindrom

SCN – teška kongenitalna neutropenija (eng. severe congenital neutropenia)

SDS – Shwachman-Diamond sindrom

SE – sedimentacija eritrocita

TNF- $\alpha$  – faktor nekroze tumora alfa (eng. tumor necrosis factor alpha)

VACTERL – vertebralni defekti, analna atrezija, kardijalni defekti, traheo-ezofagealna fistula, renalne anomalije i abnormalnosti udova (eng. vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies and limb abnormalities)

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD.....	1
3.1. Granulocitopoeza.....	1
3.2. Neutropenija.....	3
3.2.1. Definicija.....	3
3.2.2. Epidemiologija.....	4
3.2.3. Klinički simptomi i znakovi.....	4
3.2.4. Sklonost infekcijama.....	5
3.2.5. Dijagnoza.....	6
3.2.6. Liječenje.....	7
3.2.7. Podjela neutropenija.....	8
3.2.7.1. Stečeni uzroci neutropenija.....	9
3.2.7.1.1. Infekcije.....	9
3.2.7.1.2. Lijekovi.....	10
3.2.7.1.3. Imunosne neutropenije.....	12
3.2.7.1.4. Nutritivne neutropenije.....	14
3.2.7.1.5. Hipersplenizam.....	15
3.2.7.1.6. Poremećaji koštane srži.....	15
3.2.7.2. Kongenitalni uzroci neutropenija.....	15
4. CILJEVI RADA.....	20
5. ISPITANICI I METODE.....	20
6. REZULTATI.....	22
7. RASPRAVA.....	35
8. ZAKLJUČCI.....	51
9. ZAHVALE.....	52
10. LITERATURA.....	53
11. ŽIVOTOPIS.....	55

# 1. SAŽETAK

Granulocitopenije u djece

Kristijan Lujić

Krvne stanice su eritrociti, trombociti i leukociti. Neutrofili čine najveći dio leukocita, a granulocitni prekursori (prethodnici) u koštanoj srži čine čak 60% svih leukocita. Oni su prve stanice koje odgovaraju na upalu i infekciju, ali isto tako utječu na završetak i cijeljenje povezujući djelovanje urođene i stečene imunosti. Neutropenija je stanje kada je apsolutni broj neutrofila (ANC) u krvi manji od  $1.5 \cdot 10^9/l$ . Neutropenija je relativno česta pojava u djece, a sa sobom kao glavne posljedice nosi infekcije koje kod tih pacijenata mogu doći bez uobičajenih znakova i simptoma što može stvarati probleme u dijagnostici i pravovremenom prepoznavanju infekcije. Neutropenija može nastati zbog smanjene ili neadekvatne proizvodnje, pretjeranog razaranja ili pomaka neutrofila iz periferije u rezervne bazene te može biti prolazna (akutna) i kronična. Postoje razni uzroci koji mogu dovesti do neutropenije, a mogu se podijeliti u dvije grupe: stečeni i kongenitalni, a stečeni oblici neutropenija znatno su češći. U ovom retrospektivnom radu analizirali smo uzroke, težinu i trajanje neutropenije u djece. Od ukupno 288 ispitanika 281 ispitanik imao je stečenu neutropeniju, a 7 njih kongenitalnu neutropeniju. 37 ispitanika je bilo u skupini blagih neutropenija ( $ANC > 1,0$ ), njih 76 je bilo u skupini umjerenih neutropenija ( $ANC = 0,5-1,0$ ), a njih 173 je bilo u skupini teških neutropenija ( $ANC < 0,5$ ). Kod 227 ispitanika je došlo do ozdravljenja, njih 34 se i dalje prate, a za njih 27 nije poznat ishod neutropenije. Kod ispitanika s poznatim ishodom neutropenije (isključivo ozdravljenje) prosječno je trajanje neutropenije bilo 6,43 mjeseca. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je bila 19,6 mjeseci. Rezultati su ohrabrujući jer je većina neutropenija benigne naravi, no potrebna su daljnja istraživanja radi boljeg razumijevanja ove bolesti.

Ključne riječi: neutrofil, imunost, neutropenija, infekcija



## 2. SUMMARY

Granulocytopenia in children

Kristijan Lujčić

Blood cells are erythrocytes, thrombocytes and leukocytes. Neutrophils make the largest portion of leukocytes while granulocyte precursors make up to even 60% of all leukocytes in bone marrow. They are the first responders to inflammation and infection and also regulate resolution of inflammation and healing connecting the responses of innate and adaptive immune systems. Neutropenia is a state of lowered absolute neutrophil count (ANC) below  $1,5 \cdot 10^9/L$ . Neutropenia is a relatively common condition in children and is followed by infections as its main consequence which can occur without common signs and symptoms and that can lead to problems in diagnosing and timely recognition of infection. Neutropenia can happen because of reduced or inadequate production, excessive destruction or shift of the neutrophils from periphery to reserve pools. Neutropenia can be acute or chronic and the causes can be divided in 2 groups: acquired and congenital. Acquired neutropenias are much more common. In this retrospective study we have analyzed causes, severity and duration of neutropenia in children. Out of total of 228 children, 281 of them had acquired neutropenia and 7 of them had congenital neutropenia. 37 children had mild neutropenia ( $ANC > 1,0$ ), 76 children had moderate neutropenia ( $ANC = 0,5-1,0$ ) and 173 children had severe neutropenia ( $ANC < 0,5$ ). 227 children fully recovered, 34 were still being monitored and 27 had unknown outcome of neutropenia. The average duration of neutropenia in children with known outcome of neutropenia (exclusively recovery) was 6,43 months. The average age of onset was 19,6 months. The results are encouraging because the majority of neutropenias are benign but further researches are needed to better the understanding of this disease.

Key words: neutrophil, immunity, neutropenia, infection

## 3. UVOD

### 3.1. Granulocitopoeza

Krvne stanice su eritrociti, trombociti i leukociti. Neutrofili čine najveći dio leukocita, a granulocitni prekursori (prethodnici) u koštanoj srži čine čak 60% svih leukocita. Oni su prve stanice koje odgovaraju na upalu i infekciju, ali isto tako utječu na završetak i cijeljenje povezujući djelovanje urođene i stečene imunosti. (1)

Tijekom fetalnog razvoja započinje stvaranje krvnih stanica te se ono odvija u tri faze. U prvoj fazi se pojavljuju eritroidne stanice, makrofazi i megakariociti u žumančanoj vreći tijekom trećeg tjedna, u drugoj fazi se pojavljuje krvotvorni endotel oko petog tjedna, a tek između sedmog i osmog tjedna gestacije u trećoj fazi se pojave pluripotentne krvotvorne matične stanice (KMS) porijeklom od endotelnih stanica velikih arterija embrija. Jedna od tih lokacija je i ventralni zid distalne aorte odakle KMS nasele jetru, timus i slezenu gdje se do sedmog mjeseca gestacije odvija hematopoeza nakon čega se seli u koštanu srž koja na kraju gestacije ostaje jedino mjesto za razvoj crvenih i bijelih krvnih stanica te trombocita. KMS će se razviti ili u mijeloidne ili limfoidne prekursore, a to je kontrolirano raznim čimbenicima. U „klasičnom modelu“ sve KMS imaju na početku jednaki potencijal razviti se u bilo koju drugu stanicu, ali nakon što je predodređeno da postane određena stanica ulazi u jako dobro reguliran proces i ne može se više diferencirati u niti jednu drugu stanicu. KMS se tako mogu diferencirati ili u zajedničku mijeloidnu progenitornu stanicu (MPS) ili zajedničku limfoidnu progenitornu stanicu (LPS). Iz MPS se diferenciraju granulocitne i monocitne progenitorne stanice (MPS) ili megakariocitne i eritrocitne progenitorne stanice (EPS), a iz LPS nastaju T stanice, B stanice i NK stanice (stanice prirodne ubojice). Trenutna saznanja tvrde da je ipak vjerojatniji model stvaranja krvnih stanica iz KMS-a „alternativni model“ prema kojem zajedničke mijeloidne i limfoidne progenitorne stanice imaju mješovite potencijale za razvoj loza što ovisi o dostupnosti čimbenika za preživljenje i diferencijaciju. KMS iz kojih nastaju neutrofili nalaze se u nišama u trabekularnim regijama blizu endosteuma dugih kostiju. Neutrofili na sebi imaju receptor CXCR4 na koji se veže ligand CXCL12

kojeg izlučuju perivaskularne stanice i osteoblasti i na taj način drže neutrofile u koštanoj srži. Tijekom sazrijevanja pada broj CXCR4 receptora što dovodi do slabijeg odgovora na CXCL12 te dolazi do otpuštanja neutrofila iz koštane srži. (1)

Granulocitopoeza se odvija u 2 stadija gdje je prvi odlučivanje da će se formirati neutrofilna loza, a drugi je onda predana granulocitopoeza nakon čega se gubi mogućnost dijeljenja stanica. Granulocitopoeza je karakterizirana formiranjem zrnaca ili granula i sekretornih vezikula što se događa tijekom 4-6 dana, a započinje pojavom azurofilnih (primarnih) zrnaca između stadija mijeloblasta i promijelocita koji imaju velike okrugle jezgre. Jezgra zatim poprima bubrežasti oblik u stadijima mijelocita i metamijelocita kada se javljaju specifična (sekundarna) zrnca. Zatim dolazi do stvaranja želatinoznih (tercijarnih) zrnaca u prijelazu između metamijelocita u pojasne neutrofile. Segmentiranjem jezgre te razvitkom ficolin-1 zrnaca i sekretornih vezikula završena je granulocitopoeza čiji je produkt polimorfonuklearna stanica (PMN) odnosno neutrofil. Sadržaj zrnaca je ustvari heterogen i proteini se stvaraju u kontinuumu, a koji će se proteini stvarati ovisi o stadiju zrelosti stanice. Degranulacija i egzocitoza zrnaca je regulirana brojnim mehanizmima pa je tako potrebna tek minimalna stimulacija za otpuštanje sekundarnih, terciarnih i ficolin-1 zrnaca koja sudjeluju u staničnoj adheziji, dijapedezi i ubijanju mikroorganizama, a za otpuštanje primarnih zrnaca, koja posjeduju razne baktericidne litičke enzime i proteine potencijalno štetne i za okolno tkivo, je potreban jak i dobro kontroliran agonist. (1)

Neutrofilni se nalaze raspoređeni između 3 bazena: proliferativni, cirkulirajući i marginalizirani. (1,2) Prijelaz između bazena je pod utjecajem raznih faktora poput faktora rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) koji dovodi do otpuštanja neutrofila iz koštane srži na periferiju do mjesta infekcije. Proliferativni bazen se nalazi u koštanoj srži, a sadržava mijeloblaste, promijelocite i mijelocite koji mogu ući u daljnji stanični ciklus i povećati broj cirkulirajućih neutrofila za borbu protiv infekcije. Izvan koštane srži neutrofilni ili cirkuliraju slobodno u krvi (cirkulirajući bazen) ili su marginalizirani najvjerojatnije u plućima i plućnim krvnim žilama, jetri i slezeni. Postoji homeostaza između stvaranja, skladištenja i otpuštanja neutrofila koja omogućuje velik obrtaj što rezultira dnevnim otpuštanjem  $10^9$  stanica iz koštane srži po kilogramu tjelesne težine.

Stvaranje neutrofila je brojnim stimulansima balansirano između dva stanja: stabilno stanje i hitna granulocitopoeza. U stabilnom stanju dolazi do inhibicije staničnog ciklusa smanjivanjem lučenja G-CSF-a za što je bitan transkripcijski faktor C/EBP- $\alpha$ . Hitnu granulocitopoezu aktivira infekcija mikroorganizmima nakon čega dolazi do neutrofilije sa skretanjem ulijevo odnosno povećanog udjela nezrelih neutrofila. Za hitnu granulocitopoezu su bitni C/EBP- $\beta$ , interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), faktor nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ), G-CSF i GM-CSF. Bitna je uspostava normalnog neonatalnog mikrobioma koji će dati potrebne signale tjelesnim stanicama kako bi se razvio adekvatan bazen u koštanoj srži, a to može narušiti primjena antibiotika u trudnoći ili rano nakon rođenja kao i porod carskim rezom. (1)

Zaključno, neutrofilni su izuzetno bitne stanice te ću u ostatku rada govoriti o problemima koji se javljaju kada je njihov broj smanjen.

## 3.2. Neutropenija

### 3.2.1. Definicija

Neutropenija je stanje kada je apsolutni broj neutrofila (ANC) u krvi manji od  $1.5 \cdot 10^9/l$ . (3) ANC se računa množenjem broja bijelih krvnih stanica (leukocita) s udjelom segmentiranih i nesegmentiranih (band) neutrofila. Neutropenije se tradicionalno dijele na blage gdje je ANC  $1.0-1.5 \cdot 10^9/l$ , umjerene  $0.5-1.0 \cdot 10^9/l$  te teške kada je ANC ispod  $0.5 \cdot 10^9/l$ . (4) Normalna vrijednost ANC-a ovisi o dobi djeteta pa je tako pri rođenju normalno od 6 do  $26 \cdot 10^9/l$ , s navršene tjedan dana od  $1.5$  do  $10 \cdot 10^9/l$ , a zatim do prve godine života donja granica pada na  $1.0 \cdot 10^9/l$  nakon čega se opet penje na  $1.5 \cdot 10^9/l$ . (5)

Bitno je spomenuti da se uz neutropeniju koriste još tri termina – granulocitopenija, leukopenija i agranulocitoza. Leukopenija označava nizak ukupni broj leukocita dok granulocitopenija podrazumijeva smanjen broj svih cirkulirajućih stanica granulocitne loze (neutrofilni, eozinofili i bazofili). U suštini su gotovo svi pacijenti koji imaju leukopeniju ili granulocitopeniju ujedno i neutropenični. Agranulocitoza doslovno

znači odsutnost granulocita ( $ANC = 0$ ) i ne bi se trebala krivo koristiti kao sinonim za tešku neutropeniju ( $ANC < 0.5 \cdot 10^9/l$ ). (5)

### 3.2.2. Epidemiologija

Neutropenija je relativno česta pojava u djece. (3) Prema jednom istraživanju iz SAD-a između 1999. i 2004. godine prevalencija neutropenije među pripadnicima bijele rase iznosila je 0.79%, crne rase 4.5%, a među Meksikancima 0.38%. (5) Kod djece afričkog i arapskog porijekla je češća pa čak njih 10% ima  $ANC < 1.5 \cdot 10^9/l$  koji perzistira i u odraslo doba, no obično nema nikakve kliničke posljedice. (3) Kod Afroamerikanaca je taj znatno viši postotak nego u ostalim rasama možda pripisiv Duffy negativnoj krvnoj grupi. (6) Također, neutropenija nije neuobičajena u nedonoščadi i nedostaščadi pa tako njih 6% ima  $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ . (3) Čak i novorođenčad rođena u terminu imaju znatno smanjenu mogućnost proizvodnje neutrofila zbog malenog proliferativnog bazena (10% vrijednosti u odraslih) što rezultira podložnosti neutropeniji prilikom infekcija koja može dovesti do sepse. (1)

### 3.2.3. Klinički simptomi i znakovi

Neutropenija sa sobom kao glavne posljedice nosi infekcije koje kod tih pacijenata mogu doći bez uobičajenih znakova i simptoma što može stvarati probleme u dijagnostici i pravovremenom prepoznavanju infekcije. (5) Neutropenični pacijenti se mogu očitovati s vrućicom pri čemu cjelokupni dojam pacijentova zdravlja odlučuje hoćemo li mu terapijski pristupiti kao i njegovim vršnjacima ili moramo posumnjati na potencijalno ozbiljniju infekciju u podlozi. (7) Mukozne membrane, usna šupljina i koža su česta žarišta infekcija, ali isto tako su moguće i teže sustavne infekcije probavnog i dišnog sustava udružene s bakterijemijom. Neke od tih infekcija nam ukazuju na stanje pacijentove rezerve koštane srži. Pojava apscesa je znak da se neutrofilu uspješno stvaraju u koštanoj srži dok gingivitis i ulceracije u usnoj šupljini mogu biti posljedica lošije proizvodnje neutrofila. Osim navedenih, simptomi mogu biti i abdominalna bol i

nelagoda koji mogu ukazivati na ulceracije probavne sluznice. Splenomegalija može biti simptom kronične infekcije. Uzročnici infekcija se najčešće nađu među endogenom florom, a to podrazumijeva piogene bakterije (npr. *Staphylococcus aureus*), gram-negativne bakterije iz probavnog i mokraćnog trakta te gljive (npr. *Candida species*). Korisni laboratorijski testovi su sedimentacija eritrocita (SE), koja može ukazati na infekciju dubokog tkiva, i C-reaktivni protein (CRP), koji također ukazuje na infekciju ali se mijenja brže od SE. (5) Nemaju svi oblici neutropenije istu kliničku sliku stoga je u poglavlju „Podjela neutropenija“ rečeno nešto više o simptomima i znakovima najčešćih oblika neutropenije.

### 3.2.4. Sklonost infekcijama

Samo 3% od ukupnog broja neutrofila u tijelu cirkulira perifernom krvi dok je velika većina u rezervama koštane srži, tkivima te u marginalnom sloju krvnih žila. Dakle, standardnom kompletnom krvnom slikom uzimamo uzorak najmanjeg odjeljka neutrofila te time ne dobivamo stvarnu sliku o sposobnosti tijela za obranu od infekcije. (3)

Podjela neutropenija po težini nam pomaže no ipak za većinu neutropenija s kojima se kliničari susreću pacijentova sklonost infekcijama ima tek malu povezanost s težinom neutropenije. (4,5) Bitno je naglasiti da povezanost težine neutropenije (u odnosu na ANC) i sklonosti infekcijama vrijedi samo kod pacijenata sa smanjenom rezervom u koštanoj srži. (5) Pacijenti s blagom neutropenijom imaju minimalan rizik za infekciju, oni s umjerenom neutropenijom imaju blago povišen rizik za razvoj učestalih i teških infekcija, a oni s teškom neutropenijom su visoko osjetljivi na infekcije pri čemu su oni kojima je  $ANC < 0.2 \cdot 10^9/l$  pod veoma značajnim rizikom. (4,5) Međutim, neki pacijenti mogu biti osjetljiviji na infekcije čak i kada im je  $ANC > 0.5 \cdot 10^9/l$  ako je uzrok njihove neutropenije primjerice citotoksična terapija. (4)

Utjecaj na obranu od infekcija imaju i drugi dijelovi imunskog sustava. (7) Mnogim pacijentima koji boluju od kroničnih neutropenija dodatnu zaštitu pružaju povišene razine cirkulirajućih monocita. Splenektomirani pacijenti kao i oni na steroidnoj

ili imunosupresivnoj terapiji mogu biti pod povećanim rizikom usprkos normalnim vrijednostima neutrofila. (4)

Duljina trajanja neutropenije u djeteta je povezana s osjetljivošću na infekcije kao i dob djeteta pri kojoj se pojavljuje neutropenija pri čemu starija djeca obično obolijevaju od benignijih oblika neutropenije. (4,7)

Uzrok neutropenije može jako utjecati na osjetljivost na infekcije. Pacijenti koji imaju zatajenje ili hipoplaziju koštane srži pod većim su rizikom za razvoj infekcije nego pacijenti kojima je uzrok neutropenije izvan koštane srži. Razlog tomu je što ova druga skupina pacijenata možda ima nizak ANC, ali broj njihovih tkivnih neutrofila može biti normalan što ih štiti od infekcija. (4)

Čimbenici koji utječu na osjetljivost su i funkcija neutrofila kao i prikladan odgovor koštane srži. (7) Glavni cilj u borbi protiv infekcije je da neutrofili dođu do mjesta infekcije. Stoga je najbitnija odrednica sklonosti infekcijama neutropeničnih pacijenata upravo sposobnost koštane srži, to podrazumijeva normalnu celularnost i zrelost neutrofilne loze. Jedini način da se procjeni stanje koštane srži je aspiracija i biopsija. Za razliku od pacijenata s normalnom rezervom kod pacijenata kod kojih utvrdimo smanjenu rezervu u koštanoj srži možemo očekivati bolji učinak terapije G-CSF-om. (5)

### **3.2.5. Dijagnoza**

Dijagnostiku kod pacijenata s neutropenijom treba započeti dobro uzetom anamnezom i fizikalnim pregledom. Od anamnestičkih podataka bitno je utvrditi postojanost nedavnih ili ponavljajućih febriliteta i infekcija u djeteta te moguću pozitivnu obiteljsku anamnezu na neutropenije. (3,4) Prilikom fizikalnog pregleda treba obratiti pozornost na fizikalne dismorfije i abnormalnosti, povećanje abdominalnih organa i limfnih čvorova te dobro pregledati kožu i sluznice (pogotovo usna šupljina i perirektalna regija). (4,5) Dobro je ponoviti diferencijalnu krvnu sliku kako bi se potvrdila prisutnost neutropenije i isključila mogućnost laboratorijske greške te također zbog određivanja je li neutropenija izolirana ili su zahvaćene i druge loze. (4) Ako postoji citopenija u više

loza to može značiti poremećaj u koštanoj srži kada u obzir dolazi periferni razmaz krvi te aspiracija i biopsija koštane srži kao dijagnostika. (4,5) Biopsijom možemo ocijeniti sazrijevanje granulocita, ali i uočiti infiltraciju, malignu promjenu ili fibrozu koštane srži. (4) Nju treba raditi samo kada postoji indikacija za to, a prije nje se obično naprave neki manje invazivni testovi. (5) Neki od tih testova su test na antineutrofilna protutijela, ANA test, procjena stanične i humoralne imunosti, HIV test, test metilmalonske kiseline, mjerenje razine bakra u serumu i razni drugi. Za pojedine neutropenije dijagnoza se može potvrditi genskim testiranjem. (4,5) Ovi testovi nam pomažu razlikovati pojedine uzroke i vrste neutropenije. Budući da je većina neutropenija prolazna, pa djeca koja su dobro i s blagom do umjerenom neutropenijom se trebaju pratiti 8-12 tjedana uz redoviti pregled kompletne krvne slike. U slučaju teže kliničke slike, teže neutropenije ili ako ona traje predugo ili se pogoršava potrebna je daljnja dijagnostika. (4,5) Nakon što neutropenija nestane potrebno je praćenje djeteta kroz godinu dana uz obradu koja uključuje kompletnu krvnu sliku, CRP i SE prilikom svake epizode vrućice. (5) O specifičnim dijagnostičkim postupcima za pojedine uzroke i vrste neutropenije rečeno je u poglavlju „Podjela neutropenija“.

### 3.2.6. Liječenje

Kao što je već rečeno asimptomatski (bez vrućice i znakova infekcije) pacijenti s neutropenijom ne zahtijevaju nikakvu terapiju osim praćenja. S druge strane oni pacijenti koji se prezentiraju s vrućicom i infekcijom zahtijevaju liječenje ovisno o težini i trajanju neutropenije kao i o ostalim bolestima i poremećajima u podlozi. (4)

Pacijenti s blagom do umjerenom neutropenijom ( $ANC > 0.5 \cdot 10^9/l$ ) i simptomima i znakovima virusne infekcije najčešće se liječe vanbolnički. (4,5) Liječe se suportivnom terapijom, ali većina ipak dobije antibiotik po otpustu i upute da prate simptome te se jave idući dan ili u slučaju pogoršanja simptoma ranije. Ako se prezentiraju s lokaliziranom bakterijskom infekcijom također se mogu liječiti vanbolnički uz oralne antibiotike. Isto to vrijedi i za pacijente s pneumonijom, infekcijama probavnog sustava i sistemskim infekcijama s tim da se u ovom slučaju radi bakterijska kultura te liječi



odgovarajućim antibiotikom. (4) Vanbolničko liječenje u svim ovim slučajevima dolazi u obzir ako su pacijenti dobrog općeg stanja i stabilni, a ako postoji ikakva sumnja bolje ih je liječiti bolnički. (4,5)

Pacijenti s umjerenom do teškom neutropenijom (pogotovo oni s ANC-om  $< 0.5 \cdot 10^9/l$ ) koji se čine loše zahtijevaju primitak u bolnicu i terapiju antibiotikom širokog spektra (treba pokriti i Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije) čim prije. (4,5) Zahtijevaju pažljiv pregled osobito predilekcijskih mjesta za nastanak infekcija (usna šupljina, perirektalna regija). Laboratorijski nalazi uključuju kompletnu krvnu sliku, analizu urina, bakterijske kulture krvi, urina i mjesta infekcije, a to se sve može ponavljati na dnevnoj bazi radi praćenja stanja pacijenta. Sve druge metode dijagnosticiranja i lociranja infekcije dolaze u obzir poput rentgenskog snimanja i kompjutorizirane tomografije (CT). (4) Kod imunosuprimiranih pacijenata koji su febrilni duže od 3-5 dana treba posumnjati na gljivičnu infekciju i započeti empirijsku antifungalnu terapiju. (5)

Profilaktički antibiotici se više ne primjenjuju osim u slučaju splenektomiranih pacijenata te onih s disfunkcijom T-stanica i sumnjom na infekciju *Pneumocystis jiroveci*. (4) Terapija G-CSF-om koristi se najčešće kod težih i malignijih neutropenija poput teške kongenitalne neutropenije i cikličke neutropenije sa svrhom podizanja vrijednosti ANC-a te smanjenja broja i trajanja infekcija. Uspješno se koristi i faktor rasta granulocitnih i makrofagnih kolonija (GM-CSF) u pacijenata s AIDS-om. (5) Doza i učestalost primjene variraju od pacijenta do pacijenta i zahtijevaju titriranje s tim da neki pacijenti lošije odgovaraju na terapiju te trebaju visoke doze G-CSF-a. U tim slučajevima rješenje je transplantacija krvotvornih matičnih stanica od prikladnog donora. (4,5) Više o svakoj pojedinoj terapiji bit će rečeno u nastavku rada.

### **3.2.7. Podjela neutropenija**

Neutropenija može nastati zbog smanjene ili neadekvatne proizvodnje, pretjeranog razaranja ili pomaka neutrofila iz periferije u rezervne bazene (endotel,

tkiva). (5) Neutropenije mogu biti prolazne (akutne) i kronične. Prolazne ili akutne neutropenije najčešće su uzrokovane virusnim i bakterijskim infekcijama te lijekovima. Kronične neutropenije su neutropenije s ANC-om  $< 1.5 \cdot 10^9/l$  u trajanju duljem od 3 mjeseca, a dijele se na kongenitalne, autoimune i idiopatske. (6) Postoje razni uzroci koji mogu dovesti do neutropenije, a mogu se podijeliti u dvije grupe: stečeni i kongenitalni. Stečeni oblici neutropenija znatno su češći. (4)

### **3.2.7.1. Stečeni uzroci neutropenija**

#### **3.2.7.1.1. Infekcije**

Infekcije su jedan od najčešćih uzroka stečene neutropenije. (5) Te infekcije mogu biti bakterijske, virusne, rikecijske i parazitarne. (8)

Bakterijske infekcije koje mogu uzrokovati neutropeniju su tuberkuloza, bruceloza i tularemija te dvije uzrokovane enterobakterijama: trbušni tifus i šigeloza. U trbušnom tifusu dolazi do granulocitne hiperplazije i stvaranja granuloma u koštanoj srži što dovodi do hemofagocitoze koja posljedično uzrokuje neutropeniju, a češće i trombocitopeniju te anemiju. Bruceloza uzrokuje stvaranje granulomatoznih lezija, hemofagocitozu i hipersplenizam što rezultira time da 20-30% pacijenata razvije neutropeniju. Kod milijarne tuberkuloze se može pojaviti neutropenija u sklopu pancitopenije. (8)

Rikecijalne infekcije nerijetko uzrokuju neutropeniju pa tako u nekim oblicima bolesti čak u 75% pacijenata. Humana granulocitna anaplazmoza je rikecijalna infekcija koja se prenosi na čovjeka preko krpelja *Ixodes scapularis* te napada neutrofile i time često uzrokuje neutropeniju ili limfopeniju. (8)

Parazitarne infekcije za koje je karakteristična neutropenija su kala-azar i malarija. Kala-azar uzrokuje hepatosplenomegaliju i u 43% slučajeva neutropeniju razaranjem PMN u jetri i slezeni, pomicanjem istih u rezervne bazene te skraćujući im životni vijek. Tijekom malarije često se javlja blaga neutropenija međutim može se

razviti hiperreaktivni sindrom sa splenomegalijom, pancitopenijom i visokim razinama protutijela na malariju. Neutropenija u ovom slučaju nastaje također zbog pomaka PMN-a u marginalne rezervne bazene. (8)

Neke uobičajene virusne infekcije u djetinjstvu poput respiratornog sincicijskog virusa (RSV), gripe i parvovirusa mogu u prvim danima uzrokovati prolaznu blagu do umjerenu neutropeniju koja traje 3 do 8 dana. Virus humane imunodeficijencije (HIV), infektivna mononukleoza, citomegalovirus (CMV), hepatitis virusi, humani herpes virus 6 (HHV6) i neke druge virusne osipne bolesti mogu uzrokovati neutropeniju. HIV može uzrokovati anemiju i trombocitopeniju, a u 40% pacijenata i neutropeniju koja dobro reagira na terapiju G-CSF-om. U infektivnoj mononukleози može doći do stvaranja antineutrofilnih protutijela koja uzrokuju ili nakupljanje PMN ili tešku neutropeniju. CMV obično ne uzrokuje neutropeniju međutim kod terapije ganciklovirom i u imunosuprimiranih pacijenata može se pojaviti. Neutropenija se može prolazno javiti u drugom tjednu infekcije hepatitis A virusom, ali također i tijekom kroničnih infekcija hepatitis B ili C virusom gdje se povezuje s cirozom i hipersplenizmom. Infekcija s HHV6 često za posljedicu ima leukopeniju. Tijekom infekcije ospicama može se pojaviti i leukopenija kao i narušena funkcija neutrofila zbog virusnog antigena koji se nalazi u njima. Blaga neutropenija se može javiti i kao posljedica cijepljenja protiv ospica. Čak 30-50% pacijenata s rubeolom razvije neutropeniju. (8)

#### 3.2.7.1.2. Lijekovi

Neutropenije i agranulocitoze izazvane lijekovima nalaze se na drugom mjestu po učestalosti te mogu biti ovisne o dozi ili nastati kao posljedica idiosinkrazijske reakcije (5,9). Lijekovi mogu na najmanje dva načina uzrokovati neutropeniju, to su direktno toksično djelovanje na mikrookoliš koštane srži ili granulocitne prekursora i imunološki posredovana destrukcija neutrofila protutijelima. (4,5,9). Oni koji uzrokuju supresiju koštane srži (npr. citotoksična kemoterapija) najčešće su isključeni s lista lijekova koji uzrokuju neutropeniju. Imunološki posredovana reakcija nastaje kada lijek mijenja membranu neutrofila vežući se za nju i tako uzrokuje stvaranje protutijela ili T-

limfocita koji napadaju neutrofile. U nekim slučajevima može doći i do stvaranja antineutrofilnih protutijela neovisnih o prisustvu lijeka. (9)

Neutropenija ili agranulocitoza se najčešće javlja unutar 6 mjeseci od početka primjene lijeka. Pacijenti mogu biti asimptomatski, s blažim simptomima poput vrućice i oralnih ulceracija pa sve do sepse. (9) Težina neutropenije ovisi o samom lijeku i njegovoj dozi, ali i o pacijentovom prethodnom zdravstvenom stanju. (4) Liječenje se sastoji od ukidanja terapije koja je uzrok neutropenije, liječenja infekcija te primjene G-CSF-a. (9) Povlačenje neutropenije očekujemo kroz 1 do 3 tjedna, a morfološki normalan izgled koštane srži kroz 1 do 2 tjedna. (4,9)

Najčešće se s neutropenijom i agranulocitozom povezuju klozapin, antitireoidni lijekovi (metimazol, karbimazol, propiltiouracil), sulfasalazin i tiklodipin. Neki od raznih drugih lijekova koji su također povezani s neutropenijom ili agranulocitozom bit će navedeni u tablici 1. (5,9)

Tablica 1. Neki lijekovi koji su povezani s neutropenijom i/ili agranulocitozom. (5,9)

ANTIBIOTICI	makrolidi, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, sulfonamidi, vankomicin, cefalosporini, dapson
PROTUUPALNI LIJEKOVI	NSAID, soli zlata, penicilamin, fenilbutazon, antipirin, dipiron, fenacetin
KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI	antiaritmiци (tokainid, prokainamid, flekainid), ACE inhibitori (enalapril, kaptopril), propranolol, digoksin, dipiridamol
ANTIMALARICI	amodiakin, klorokin, kinin
GASTROINTESTINALNI LIJEKOVI	H2 blokatori

### 3.2.7.1.3. Imunosne neutropenije

Imunološki mehanizam nastanka neutropenije je možda najčešći uzrok izolirane stečene neutropenije, a antineutrofilna protutijela su uključena i u mehanizme nastanka nekih drugih tipova neutropenija npr. neutropenija uzrokovanih infekcijom ili lijekovima. (5,10) Za razliku od neutropenije izazvane infekcijama imunosne neutropenije mogu trajati od 7 do 24 mjeseca. (4) Antineutrofilna protutijela mogu dovesti do lize neutrofila posredstvom komplementa ili ih mogu opsonozirati nakon čega će oni biti sekvestrirani u slezeni. (5) Postoje razni testovi za dokazivanje protutijela (npr. aglutinacijski test, test citotoksičnosti, imunofluorescencija, antoglobulinski test), a dijele se na direktne, koji otkrivaju protutijela na neutrofilima, i indirektne, koji normalne stanice izlažu pacijentovoj plazmi ili serumu. (10) Preporučuje se koristiti test imunofluorescencije za anti-granulocitna protutijela (GIFT) i test aglutinacije granulocita. (3) Ovi testovi su često lažno negativni, a učestalim testiranjem povećava se mogućnost nastanka protutijela. Zbog te upitne korisnosti na njih se ne oslanjamo prilikom dijagnostike i formiranja daljnjeg plana liječenja pacijenata. Dobra činjenica je da pacijente većinom prati normalna rezerva koštane srži što znači i ne znatno povećana sklonost infekcijama. Dakle, većina je bez simptoma, ali neki mogu imati značajne infekcije pa čak i sepsu kada će biti potrebna dijagnostika aspiracijom koštane srži za procjenu rezerve te liječenje uzroka bolesti u podlozi. Treba naglasiti da su između sindroma unutar skupine imunih neutropenija nejasne granice te ih je teško međusobno razlikovati. (10)

Aloimunosna neonatalna neutropenija nastaje kada majka stvori protutijela protiv očevih antigena na djetetovim neutrofilima nakon čega ta protutijela prijeđu placentarnu barijeru i uzrokuju neutropeniju u novorođenčeta što je mehanizam sličan onome u hemolitičkoj bolesti novorođenčadi. (4,10) Ista bolest može nastati i zbog protutijela majke koja boluje od autoimune neutropenije. Na 1000 živorođene djece otprilike njih 2 oboli od aloimune neonatalne neutropenije. Većina djece bude dobro, međutim neka mogu razviti sepsu pri čemu treba biti oprezan jer u novorođenčadi sepsa često može biti i sam uzrok neutropenije, a ne posljedica. Celularnost koštane srži je najčešće normalna ali se može vidjeti i kasni mijeloični zastoj. Liječenje se provodi antibioticima i G-CSF-om, a tijekom 12 do 15 tjedana neutropenija se obično povuče. (10)

Autoimunosna neutropenija (AIN) se zove još i kronična benigna neutropenija (CBN) kada se javlja bez bolesti u podlozi. Pod tim bolestima podrazumijevamo npr. infekcije, autoimunosnu hemolitičku anemiju, imunosnu trombocitopeniju, bolesti vezivnog tkiva itd. AIN se najčešće javi između 5 i 15 mjeseci starosti, a 90% djece ozdravi do 5. rođendana. AIN je također uzrokovana antineutrofilnim protutijelima (češće IgG nego IgM) koja su nakon nekoliko testiranja pozitivna u čak 98-100% pacijenata. (10) Može se uočiti kao slučajan nalaz u krvnoj slici rađenoj zbog drugih razloga ili prilikom obrade infekcije od kojih su najčešće infekcije gornjeg respiratornog sustava, uha i kože. (4,10) Kada se posumnja na AIN potrebno je isključiti moguće bolesti u podlozi kao i ozbiljnije oblike neutropenije poput cikličke neutropenije i teške kongenitalne neutropenije o kojima ću reći nešto više u poglavlju o kongenitalnim neutropenijama. Na ozbiljniju neutropeniju može ukazati upala u dubokom tkivu ili kronična infekcija sluznice te je tada potrebna aspiracija koštane srži za postavljanje dijagnoze. Pacijenti s AIN-om najčešće imaju normocelularnu ili hipercelularnu koštanu srž i kasni zastoj u sazrijevanju te ANC  $0.5-1.0 \cdot 10^9/l$ . Produkcija i dostava neutrofila do mjesta infekcije je uredna te zbog toga mnogi pacijenti ne dobivaju infekcije. AIN obično ne zahtjeva posebnu terapiju te se provode kontrolne krvne slike do spontane remisije kada se više ne detektiraju protutijela. Ako pacijent ima teže infekcije treba pomisliti na druge uzroke infekcije pogotovo ako je koštana srž normalna. U tom slučaju kao terapijska opcija postoje G-CSF, imunoglobulini i kortikosteroidi. (10)

Kroničnom idiopatskom neutropenijom (CIN) ćemo nazvati neutropenije kojima ne znamo uzrok, a i nju ponekad nazivaju kroničnom benignom neutropenijom (CBN) (4,10) Vjeruje se da u podlozi mogu biti razni poremećaji pa čak i AIN ili familijarna benigna neutropenija. (4) CIN se za razliku od AIN-a pojavljuje nešto kasnije u djetinjstvu i češće u djevojčica. (10) Težina neutropenije je blaga do umjerena s ANC-om  $0.5-1.0 \cdot 10^9/l$  ponekad istodobno s anemijom, a većina ima i kompenzatornu monocitozu i/ili eozinofiliju koje im pružaju dodatnu zaštitu od infekcije. Aspiracija koštane srži pokazat će ili sniženu ili normalnu celularnost s varijabilnim zastojem u sazrijevanju. (4,10) Ovi pacijenti su pod niskim rizikom za razvoj infekcije jer njihova je rezerva koštane srži i mobilizacija neutrofila uredna. Liječe se pojedine infekcije, a liječenje u vidu podizanja ANC-a se primjenjuje u slučajevima težih ponavljajućih

infekcija te uključuje kortikosteroide, splenektomiju, citotoksična sredstva i G-CSF.

(4,10) Zaključno, AIN i CIN su najčešći uzrok kronične neutropenije u male djece. (3)

Čista aplazija bijelih stanica (PWCA) rijedak je i težak oblik neutropenije s ANC-om manjim od  $0.5 \cdot 10^9/l$ . Većinom je uzrokovana protutijelima, a može biti i udružena s timomom kada postoji inhibicija jedinica za formiranje kolonija granulocita i monocita (GM-CFU). Može se pojaviti i zajedno s Goodpasture sindromom ili nakon reakcije na lijekove (klorpropamid, ibuprofen). Aspiracijom koštane srži uviđa se normalna eritropoeza i megakariocitopoeza, ali s druge strane potpuni nedostatak granulocitopoetskog tkiva što ove pacijente stavlja pod značajan rizik za infekcije. Shodno tome klinička slika je obilježena agranulocitozom i teškim infekcijama. Liječi se timektomijom, a ako je potrebno i imunosupresivnom terapijom te u nekim slučajevima G-CSF-om. (10)

Neutropenija može nastati i zbog sindroma imunodeficijencije poput hipo- i hipergamaglobulinemije, disfunkcije stanica ubojica ili defekata T stanica. Na ovaj tip neutropenije ukazuje pozitivna obiteljska anamneza, česte i neobične infekcije, hepatosplenomegalija te zastoj u rastu. Neka djeca podlegnu vrlo rano u djetinjstvu pa je bitno na vrijeme prepoznati i razlikovati od benignijih oblika neutropenije. Dokle god se ne isključi defekt T stanica ne smiju se davati živa virusna cjepiva, a svi krvni preparati moraju biti ozračeni prije primjene. Liječenje ovisi o poremećaju u podlozi. (10)

#### 3.2.7.1.4. Nutritivne neutropenije

Neutropenije uzrokovane nutritivnim poremećajima su rijetke, a mogu se pojaviti kod djece s nedostatkom vitamina B12, folata ili bakra. Na njih treba posumnjati kod kronično bolesnih pacijenata s malapsorpcijom i sindromom kratkog crijeva (4,5)

Nedostatak vitamina B12 i folata kao i poremećaji metabolizma istog vitamina dovode do oštećenog sazrijevanja neutrofila te pojave hipersegmentiranih neutrofila. (4,5) Zbog nepoznate stvarne potrebe kronično bolesnih pacijenata za ovim vitaminom potrebno je praćenje i pravovremena terapija jer u protivnom može doći do zastoja u

razvoju. Dijagnoza se potvrđuje mjerenjem razine vitamina B12 i folata u serumu ili mjerenjem metilmalonske kiseline i homocisteina. (5)

Nedostatak bakra i nizak ceruloplazmin mogu uzrokovati neutropeniju i pancitopeniju. Potreban je nadzor kronično bolesne male na parenteralnoj prehrani jer se iz nje često makne bakar što može dovesti do deficijencije. (5)

#### 3.2.5.1.5. Hipersplenizam

Povećanje slezene zbog bilo kojeg razloga (npr. virusne infekcije, bolesti jetre, metabolički poremećaji) može dovesti do neutropenije. Teži oblici su rijetki, a mogu se liječiti splenektomijom. (4,5)

#### 3.2.7.1.6. Poremećaji koštane srži

Leukemije, mijelodisplazija i kemoterapija samo su neki od od razloga koji dovode do neutropenije najčešće udružene s anemijom i trombocitopenijom. U slučaju zahvaćenosti više od jedne loze potrebna je dodatna dijagnostika (periferni razmaz krvi, biopsija koštane srži). (5)

### 3.2.7.2. Kongenitalni uzroci neutropenija

Kongenitalni oblici neutropenija rjeđi su od stečenih te se javljaju unutar prve godine života najčešće u obliku orofaringealnih, respiratornih i kožnih infekcija. (3,11) Obično se radi o teškim neutropenijama ( $ANC < 0.5 \cdot 10^9/l$ ) s recipročnom monocitozom koja se pojavljuje kada je broj neutrofila najniži. Kod pacijenata se pojavljuju ulceracije u ustima, gingivitis, a ponekad i stomatitis. Sumnju na neke od sindroma iz ove skupine treba pobuditi nalaz neutropenije ili citopenije zajedno s dismorfičnim karakteristikama. Dijagnoza se najčešće postavlja nakon analize koštane srži i genskog testiranja. (11)



Teška kongenitalna neutropenija (SCN) se javlja u neonatalnom razdoblju ili ranom djetinjstvu u 2-3 djeteta na milijun. (11,12) Nastaje zbog zastoja u razvoju neutrofila na promijelocitnoj razini ili prije nje zbog nasljednih genskih mutacija. Postoji autosomno dominantni oblik uzrokovan mutacijama u genu za neutrofilnu elastazu *ELA2* (*ELANE*) koje su odgovorne za 50% SCN-a i autosomno recesivni oblik (Kostmann sindrom) uzrokovan mutacijama u *HAX1* genu. Detektirane su mutacije u više od 20 gena, a u 25% se i ne nađe genski uzrok. To je vrlo teška neutropenija ( $ANC < 0.2 \cdot 10^9/l$ ), često udružena s monocitozom, uz koju se javljaju infekcije kože i potkožja, oralne ulceracije, pneumonija te omfalitis u neonatusa. (4,11,12) Pacijenti koji boluju od Kostmannovog sindroma mogu imati razvojne i kognitivne poremećaje te epilepsiju. (3) Čak 10% pacijenata u razdoblju od 15 godina umire zbog sepse unatoč terapiji G-CSF-om. (11) Dio oboljelih od SCN-a je nekada umirao čak i prije prvog rođendana, a danas preživljavaju do odrasle dobi zbog terapije G-CSF-om koja smanjuje njihov rizik za bakterijske infekcije. I prije pojave G-CSF-a opažen je povećan rizik ovih pacijenata za mijelodisplastični sindrom (MDS) i leukemiju (dominantno akutna mijeloična leukemija, AML), a izgleda da G-CSF povećavanjem preživljenja otkriva stvarni rizik koji prema jednoj studiji iznosi 15-25% do 15. godine života. (11,12) Moguće komplikacije su i osteopenija, osteoporoza i splenomegalija. Terapija G-CSF-om je kronična, a doza se individualno prilagođava za svakog pacijenta. Jedina prava terapija koja može dovesti do izlječenja je transplantacija krvotvornih matičnih stanica koju treba razmotriti kod svih pacijenata. (11)

Ciklička neutropenija rijedak je oblik neutropenije prisutan u 1-2 djece na milijun, a u 95% slučajeva se naslijeđuje autosomno dominantnim mutacijama u *ELANE* genu (dručkije lokacije nego SCN). (13) Nosi ime ciklička jer se radi o ciklusu u kojem se neutropenija ponavlja svakih 14 do 35 dana (najčešće 21 dan) i traje 3 do 6 dana. (4,13) Iako i trajanje ciklusa kao i same neutropenije varira između pacijenata kod svakog pojedinog pacijenta je najčešće konstantno. (13) Dio ih se otkriva već u prvoj godini života, a sumnja se postavlja kod vrućice sa slabošću, faringitisom, a posebice kroničnim gingivitisom i oralnim ulceracijama. (4,13) Bolest je najčešće blaga, ali može biti prisutan i težak oblik neutropenije s pojavom sepse koja može biti životno ugrožavajuća. Ciklička neutropenija je uzrok 30% svih sepsi uzrokovanih bakterijama

*Clostridium species* što treba imati na umu kod ovih pacijenata pogotovo prilikom abdominalne boli ili nelagode. Većina djece preživljava do zrelosti s tim da simptomi neutropenije slabe tijekom godina i ulaskom u pubertet. Dijagnoza se postavlja mjerenjem ANC-a 2-3 puta tjedno kroz 6-8 tjedana prilikom čega se treba dokazati ANC  $< 0.2 \cdot 10^9/l$  tijekom 2-3 dana u 2-3 odvojena ciklusa. Budući da se u ovoj bolesti radi o ciklusima tijekom kojih postoji i normalan i nizak broj neutrofila ako se rade nedovoljno česta mjerenja moguće je promašiti stanje najnižeg ANC-a. Monociti također pokazuju cikličku narav, ali recipročnu u odnosu na neutrofile pa je tako monocitoza prisutna uz neutropeniju i obratno. Genskim testiranjem možemo potvrditi dijagnozu, a aspiracijom koštane srži u ovom slučaju ne. Preporuča se liječiti svu djecu s cikličkom neutropenijom G-CSF-om kako bi se najniži ANC podigao na iznad  $0.2 \cdot 10^9/l$  i time smanjile upale desni i dentalne komplikacije kao i rizik za sepsu. Svejedno treba voditi računa o dentalnom zdravlju te raditi na prevenciji moguće osteoporoze uzrokovane kroničnom terapijom G-CSF-om. (13)

Shwachman-Diamond ili Shwachman-Diamond-Oski sindrom (SDS) je autosomno recesivni poremećaj obilježen insuficijencijom gušterače, abnormalnostima kostura te disfunkcijom koštane srži. (12) Nastaje zbog mutacija u *SBDS* genu koje dovode do poremećaja u ribosomima što ostavlja trag na spomenutim organskim sustavima. Najčešće se prezentira u ranom djetinjstvu sa zastojeom u rastu, abnormalnostima kostura, steatorejom i bakterijskim infekcijama, a moguća je i hepatomegalija (3,12) Infekcije su uzrokovane neutropenijom koja može biti blaga do teška, a u petine pacijenata se uočava citopenija u dvije ili tri loze. (4,12) U ovom sindromu su, nažalost, također moguće komplikacije MDS i AML koje možemo na vrijeme otkriti pregledima koštane srži (3,4,12) Dijagnoza SDS-a se postavlja na temelju kliničke slike i genskog testiranja. (12) Terapijski pristup treba biti multidisciplinarnan pri čemu se za insuficijenciju gušterače daju nadomjesni vitamini (A,D,E,K) i pankreatični enzimi, a teške i česte infekcije se osim antimikrobnom terapijom liječe i G-CSF-om. I ovdje kao terapijska opcija većine težih kongenitalnih citopenija je presađivanje krvotvornih matičnih stanica, posebice stoga što gotovo trećina bolesnika iza dvadesete godine života dobije MDS i /ili AML. (3,12)

Benigna familijarna neutropenija je umjereni oblik neutropenije nepoznatog uzroka koji se češće pojavljuje u Jemenskih Židova te ljudi afričkog i arapskog porijekla. Ne reagiraju leukocitozom tijekom infekcija no nisu pod povećanim rizikom za infekcija, a nalaz koštane srži im je normalan. (4,5)

Fanconi anemija (FA) je poremećaj koji nastaje mutacijama u genima iz obitelji *FANC* zbog čega dolazi do defekata popravljanja DNA što dovodi do nestabilnosti kromosoma. (4,12) Pacijenti često imaju kongenitalne anomalije poput niskog rasta, abnormalnosti kože (npr. cafe-au-lait), abnormalnosti kostiju gornjih udova i lubanje. Fenotipski se FA može preklapati sa sindromom VACTERL-H, stoga kada postoji sumnja na jedno od toga treba misliti i na drugo. (12) Zatajenje koštane srži se prezentira najčešće u prvom desetljeću prvo kao trombocitopenija nakon koje se mogu razviti anemija i neutropenija. (4,12) Pacijenti su pod povećanim rizikom za MDS, AML i solidne tumore. Dijagnoza se postavlja fizikalnim pregledom i testom izlaganja DNA limfocita tvarima koje dovode do loma kromosoma. (12) Terapijski pristup je multidisciplinaran, a jedina ispravna terapija za hematološke probleme je transplantacija krvotvornih matičnih stanica. (4,12)

Urođena diskeratoza ili Dyskeratosis congenita (DC) je poremećaj uzrokovan neispravnom biologijom telomera. (12) Obilježena je trijasom simptoma koji uključuje distrofiju noktiju, čipkaste pigmentacije kože i oralnu leukoplakiju. (4,12) Neke od abnormalnosti koje se mogu primjetiti u neonatusa su mala rodna masa, stenoza uretre i jednjaka, blokirani suzni kanali i hipoplastične gonade. (12) Pacijenti rijetko imaju hematoloških problema u djetinjstvu, ali se zatajenje koštane srži u 50% slučajeva dogodi do 50. godine, a imaju i povećan rizik za aplastičnu anemiju. (4,12) Međutim, postoje dvije kliničke varijante urođene diskeratoze – Hoyeraal-Hreidarsson sindrom (HH) i Revesz sindrom (RS), a pacijenti s HH često razviju zatajenje koštane srži rano u djetinjstvu. (12) Pacijenti s DC-om također imaju povećan rizik za MDS, leukemiju i solidne tumore. (4,12) Dijagnoza se postavlja kliničkom slikom trijasa, a u njegovoj odsutnosti mjerenjem duljine telomera limfocita protočnom citometrijom s fluorescentnom in situ hibridizacijom. Abnormalnosti se liječe multidisciplinarno, a zatajenje koštane srži, koje u DC ne reagirana na imunosupresivnu terapiju, u 50-70%

uspješno reagira na androgene pri čemu se ne smije kombinirati s G-CSF-om zbog mogućnosti pelioze slezene. (12)

Diamond-Blackfan anemija (DBA) je kongenitalni poremećaj koji se obično prezentira u neonatalnom razdoblju ili ranom djetinjstvu kao izolirana anemija, a u 25-40% slučajeva postoji i neutropenija. Otprilike polovica pacijenata ima razvojne abnormalnosti poput usporenog rasta, kraniofacijalnih, genitourinarnih i kardijalnih malformacija te deformiteta gornjih udova. (4,12) Nažalost, i ovi pacijenti su pod povećanim rizikom za MDS i AML, ali i za karcinom kolona, osteosarkom i rak genitourinarnog trakta. (12) U 25% slučajeva DBA nastaje zbog autosomno dominantnih mutacija u ribosomalnom genu *RPS19*, a moguće je i x-vezano nasljeđivanje dok u pola pacijenata uzrok ne bude nađen što uz raznoliku kliničku sliku postavljanje dijagnoze čini teškim. (4,12) Na DBA mogu ukazati povišene razine fetalnog hemoglobina, eritropoetina i eritrocitne adenozin deaminaze. (12) 80% pacijenata s DBA dobro reagira na terapiju kortikosteroidima, a ponekad su potrebne i transfuzije eritrocita pri čemu je moguća komplikacija preopterećenje organa željezom. (4,12) Transplantacija krvotvornih matičnih stanica je opcija kada kortikosteroidi ne pomažu, a do četvrtine pacijenata uđe u spontanu remisiju s tim da su relapsi mogući. (12)

Postoje razne druge bolesti i poremećaji koji uzrokuju neutropeniju čije opisivanje prelazi okvire ovoga rada pa će biti samo nabrojani: glikogenoza tipa 1b, selektivna IgA deficijencija, G6PC3 neutropenija te sindromi Wiskott-Aldrich (WAS), WHIM, Cohen, Barth i Cheidak-Higashi. (3,4,11)

## 4. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je prikazati zastupljenost pojedine vrste neutropenije u djece, trajanje neutropenije kada je  $ANC < 1,0 \cdot 10^9/l$ . (odnosno ishod neutropenije) u ovisnosti o spolu i dobi pri kojoj se postavila dijagnoza, najnižoj vrijednosti apsolutnog broja neutrofila (ANC) te učestalosti infekcija prije i tijekom trajanja neutropenije.

## **5. ISPITANICI I METODE**

### **5.1. Ispitanici**

U ovaj rad je uključeno 288 pacijenata s postavljenom dijagnozom neutropenije, agranulocitoze ili leukopenije u djetinjstvu u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb.

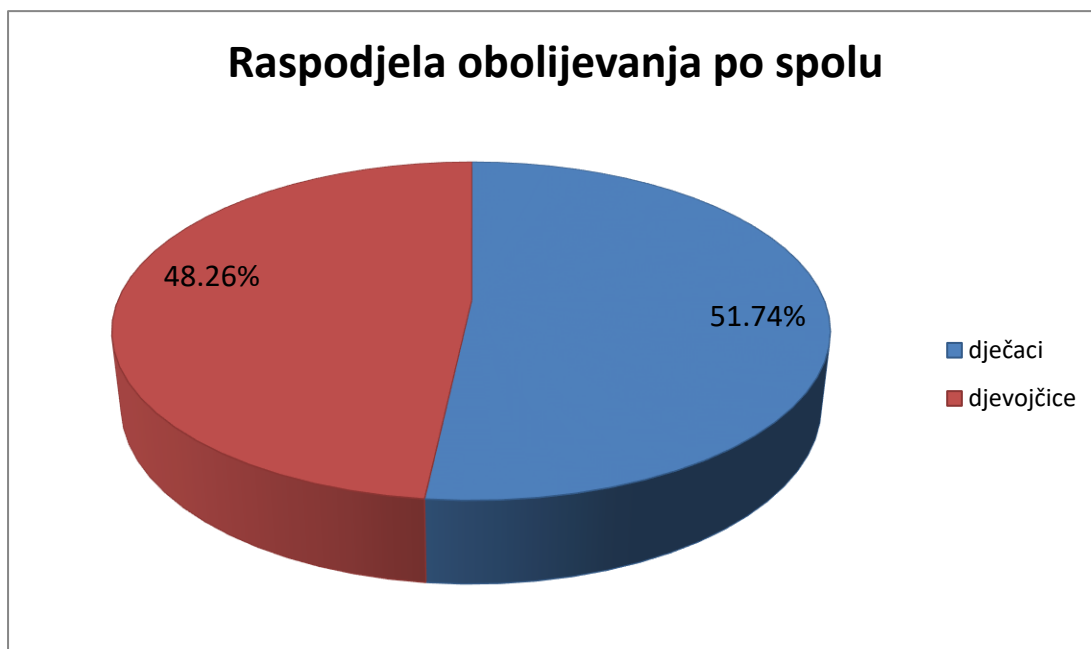
### **5.2. Metode**

Prikupljeni su podaci iz medicinske dokumentacije o datumu rođenja, spolu, datumu postavljanja dijagnoze, dobi pri postavljanju dijagnoze, vrijednosti neutrofila pri postavljanju dijagnoze, najnižoj vrijednosti neutrofila i trajanju neutropenije ( $ANC < 1,0 \cdot 10^9/l$ ). Također su prikupljeni podaci o postojanju limfopenije, anemije, trombocitopenije, hipogamaglobulinemije, antigranulocitnih protutijela, izoliranih infekcija prije nastanka neutropenije, infekcija tijekom neutropenije (uz koncentracije ANC-a), antibiotske profilakse, lijekova koji induciraju neutropeniju te obiteljske povezanosti.

Podaci i raspodjele varijabli su prikazane grafički.

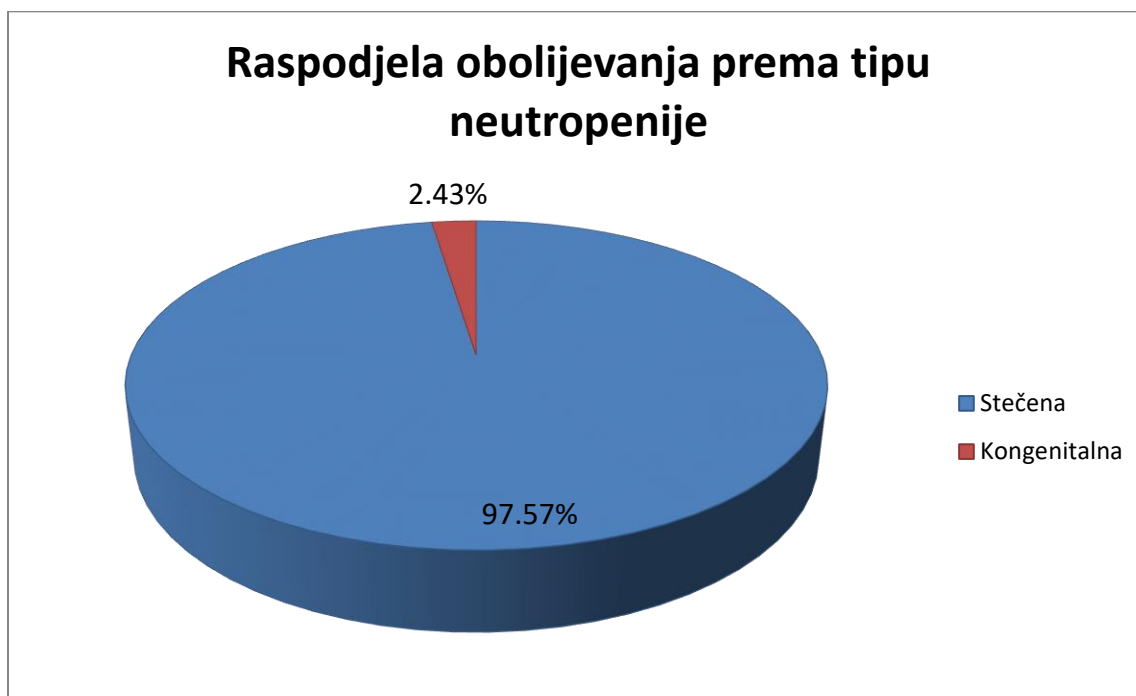
## 6. REZULTATI

Od ukupno 288 ispitanika koji su u uključeni u ovo istraživanje, bilo je 149 dječaka (51,74%) i 139 djevojčica (48,26%) (Slika 6.1.). U 281 (97,57%) ispitanika se radilo o stečenoj neutropeniji, a u 7 (2,43%) slučajeva o kongenitalnoj neutropeniji (Slika 6.2.). S obzirom na najnižu zabilježenu vrijednost ANC-a 37 (12,85%) ispitanika je bilo u skupini blagih neutropenija ( $ANC > 1,0 \cdot 10^9/l$ ), njih 76 (26,39%) je bilo u skupini umjerenih neutropenija ( $ANC = 0,5-1,0 \cdot 10^9/l$ ), a njih 173 (60,42%) je bilo u skupini teških neutropenija ( $ANC < 0,5 \cdot 10^9/l$ ) (Slika 6.3.). Kod 227 (78,82%) ispitanika je došlo do ozdravljenja, 34 (11,81%) se i dalje prate, a za 27 (9,38%) nije poznat ishod neutropenije (Slika 6.4.). Kod ispitanika s poznatim ishodom neutropenije (isključivo ozdravljenje) prosječno je trajanje neutropenije ( $ANC < 1,0 \cdot 10^9/l$ ) bilo 6,43 mjeseca. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je bila 19,6 mjeseci dok je za 2 ispitanika bila nepoznata dob postavljanja dijagnoze. Trajanje neutropenije smo određivali kao razdoblje u kojem je ANC kod ispitanika bio manji od  $1,0 \cdot 10^9/l$ .



Slika 6.1. Raspodjela obolijevanja po spolu

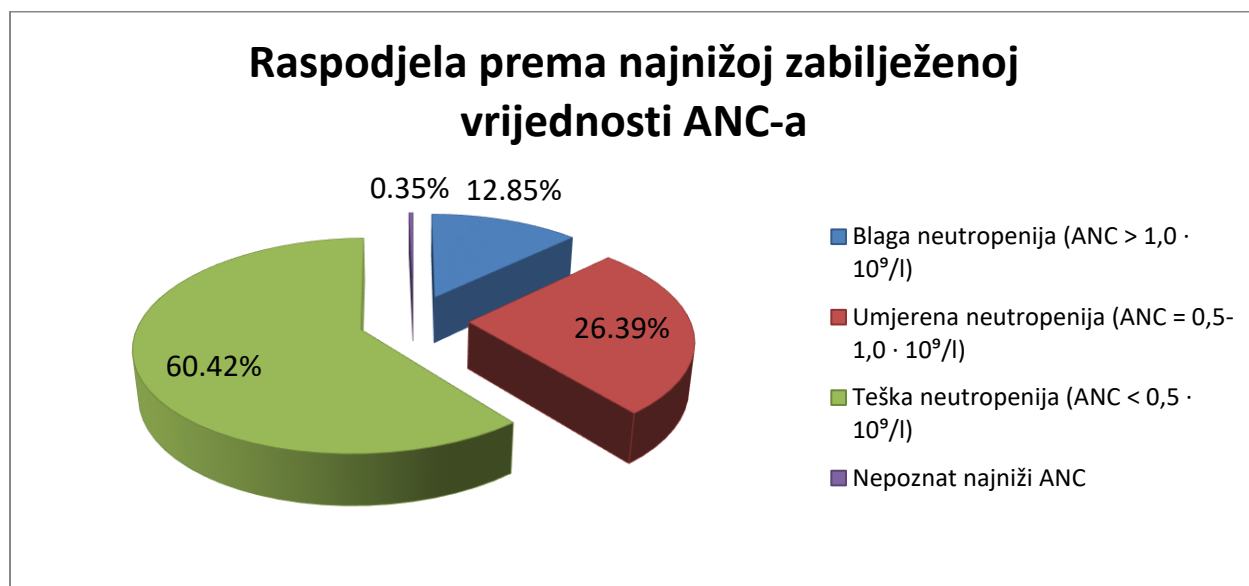
Od 7 (2,43%) ispitanika kod kojih je zabilježena kongenitalna neutropenija njih 3 (1,04%) imalo je tešku kongenitalnu neutropeniju, 2 (0,69%) je imalo cikličku neutropeniju, 1 (0,35%) ispitanik je imao Shwachman-Diamond sindrom, a 1 (0,35%) ispitanik je imao metilmalonsku aciduriju kod koga je neutropenija trajala 12 mjeseci.



Slika 6.2. Raspodjela obolijevanja prema tipu neutropenije



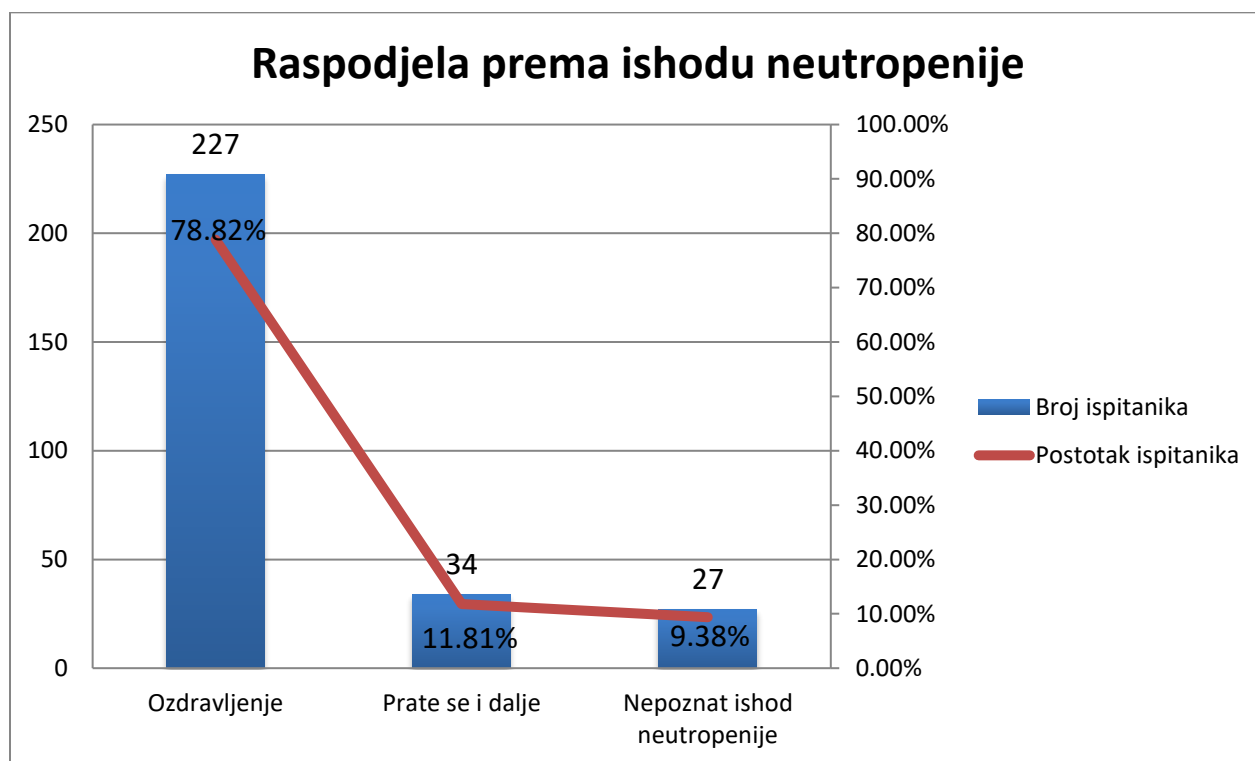
Iako nam gruba podjela po težini neutropenije ne govori nužno i o težini bolesti kod ispitanika pomaže nam da dobijemo sliku o različitostima ispitanika u pojedinoj od 3 težine neutropenije po kojima smo ih podijelili. U ovom radu smo podjelu napravili po najnižoj zabilježenoj vrijednosti ANC-a kod pojedinog ispitanika od kojih samo 1 (0,35%) nije imao poznatu najnižu vrijednost ANC-a.



Slika 6.3. Raspodjela prema najnižoj zabilježenoj vrijednosti ANC-a

Od 288 ispitanika kod njih 227 (78,82%) bio je poznat ishod neutropenije pa smo sva računanja koja uključuju trajanje neutropenije izvodili isključivo s podacima tih ispitanika. Među 61 (21,18%) ispitanikom kod koji je nepoznat ishod neutropenije, njih 34 (11,81%) se prate i dalje, kod 14 (4,86%) ispitanika nema daljnjih podataka nakon što su se pratili neko vrijeme, a za njih 13 (4,51%) uopće nema podataka o trajanju i ishodu neutropenije.

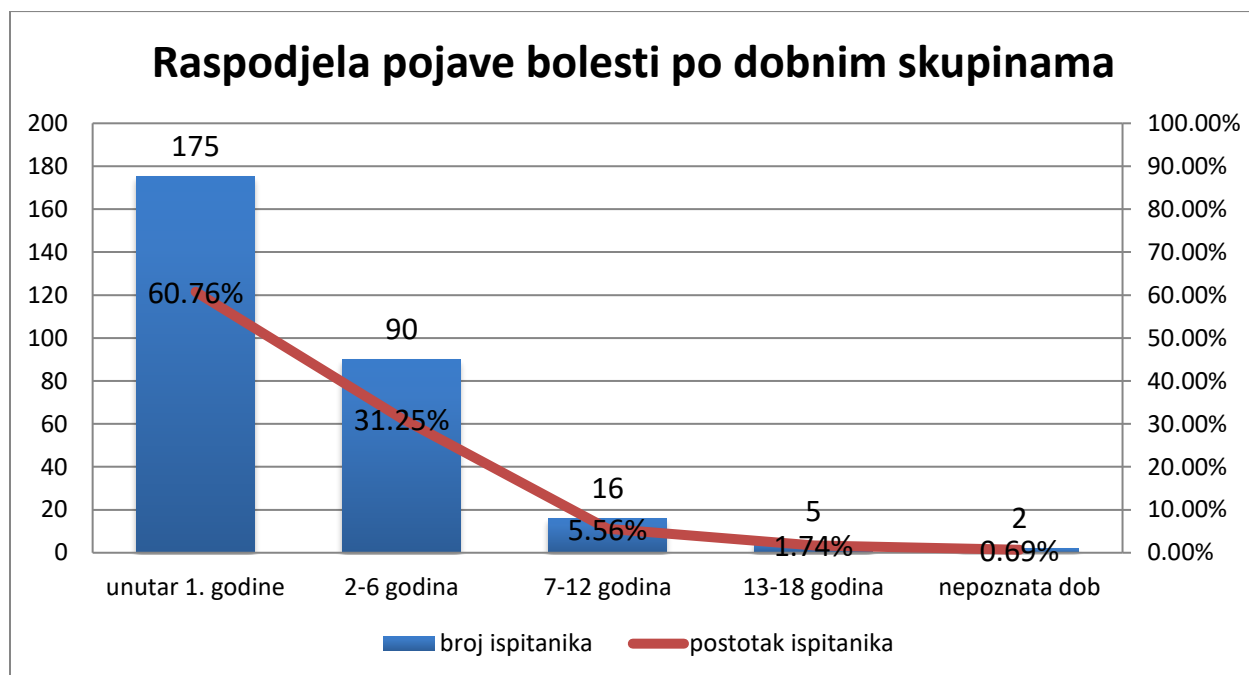
Od 48 ispitanika (34 koji se prate i dalje i 14 kod kojih nema daljnjih podataka) oduzeli smo 6 onih kod kojih je postavljena dijagnoza kongenitalne neutropenije (7. ispitanik s kongenitalnim uzrokom neutropenije je imao neutropeniju ograničenog trajanja tako da nije u ovoj skupini koja se prati i dalje) te smo dobili 42 ispitanika sa stečenom neutropenijom čije je prosječno trajanje neutropenije 25,02 mjeseca.



Slika 6.4. Raspodjela prema ishodu neutropenije

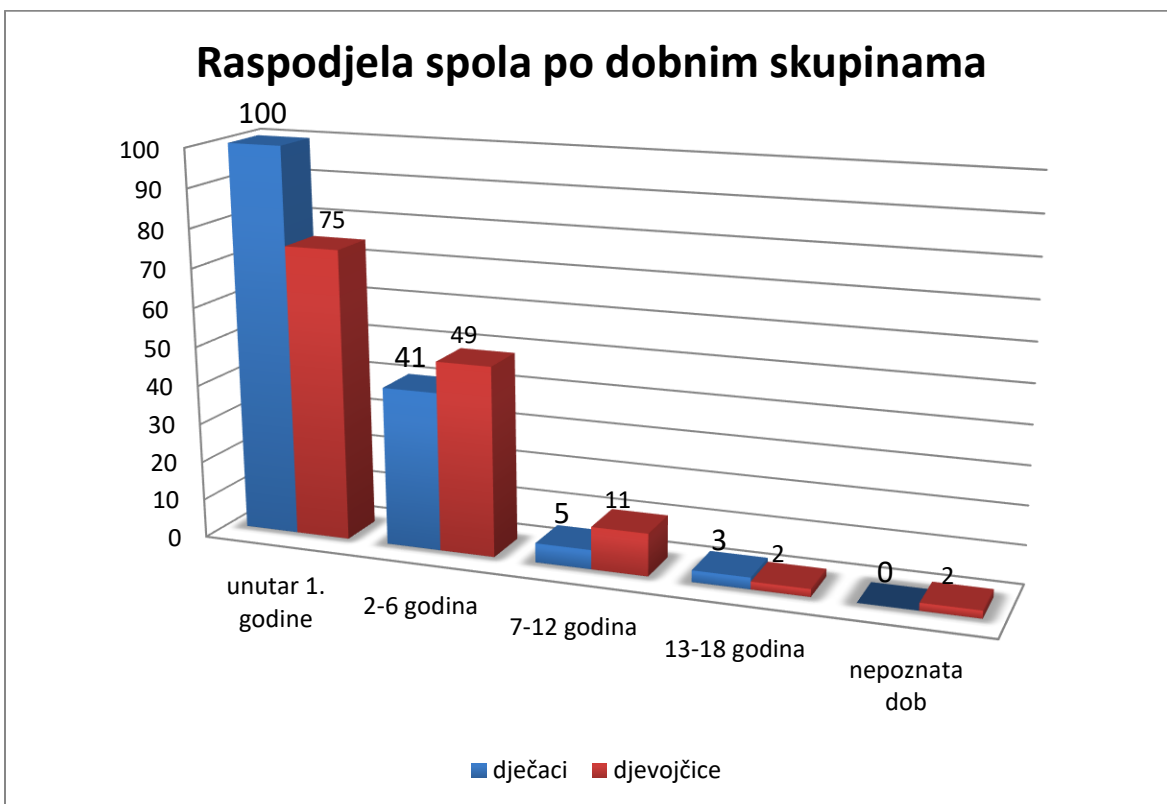
Ispitanike smo podijelili u 5 dobnih skupina s obzirom na dob u kojoj je postavljena dijagnoza: do 1. godine, od 2. do 6. godine, od 7. do 12. godine, od 13. do 18. godine života te nepoznata dob pri postavljanju dijagnoze.

Na Slici 6.5. prikazana je raspodjela pojave bolesti po dobnim skupinama.



Slika 6.5. Raspodjela pojave bolesti po dobnim skupinama

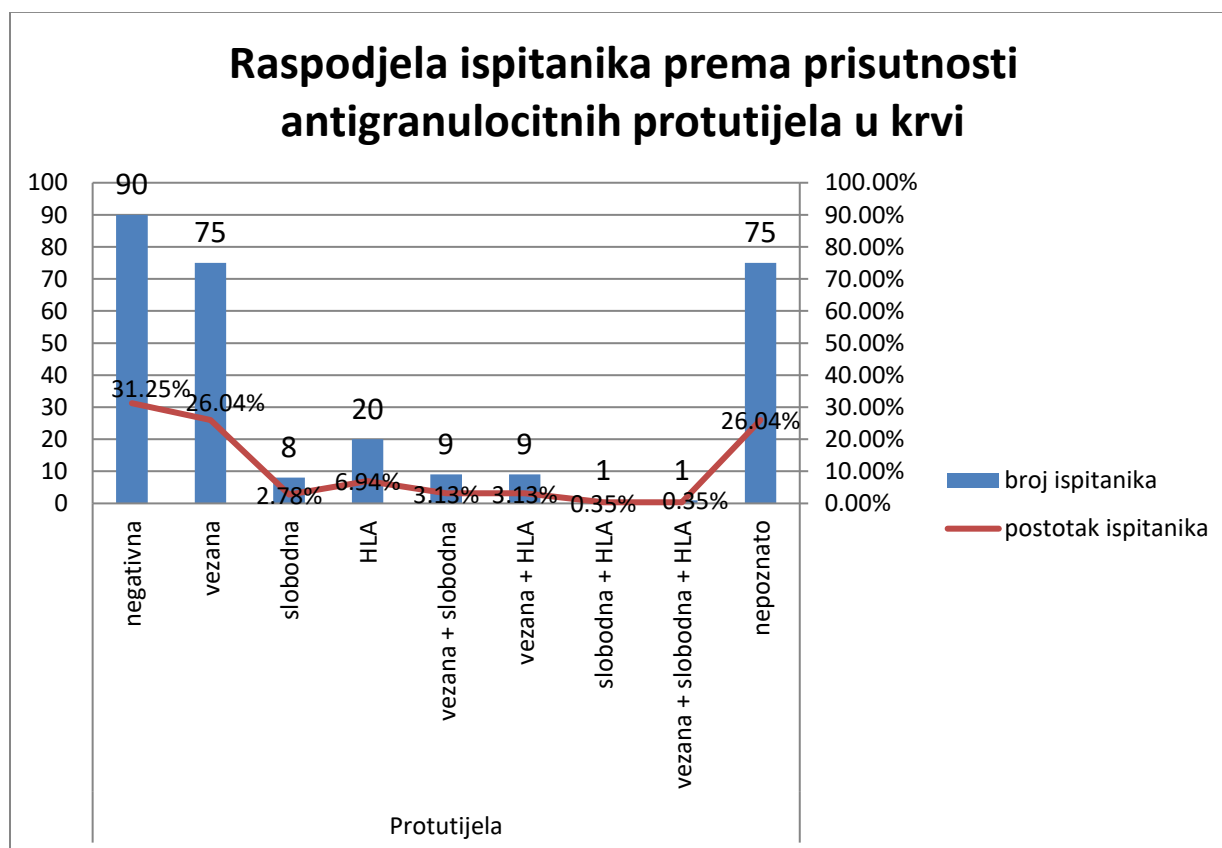
Na Slici 6.6. prikazana je raspodjela spola po dobnim skupinama.



Slika 6.6. Raspodjela spola po dobnim skupinama

Prema prisutnosti antigranulocitnih protutijela ispitanike smo podijelili u 9 skupina: negativna, vezana protutijela, slobodna protutijela, HLA protutijela, vezana i slobodna protutijela, vezana i HLA protutijela, slobodna i HLA protutijela, vezana i slobodna i HLA protutijela te nepoznata prisutnost protutijela. Od 213 (73,96%) ispitanika kojima je određena vrijednost antigranulocitnih protutijela kod njih 123 (42,71% od ukupnog broja ispitanika i 57,75% od ukupnog broja testiranih ispitanika) dokazana su protutijela.

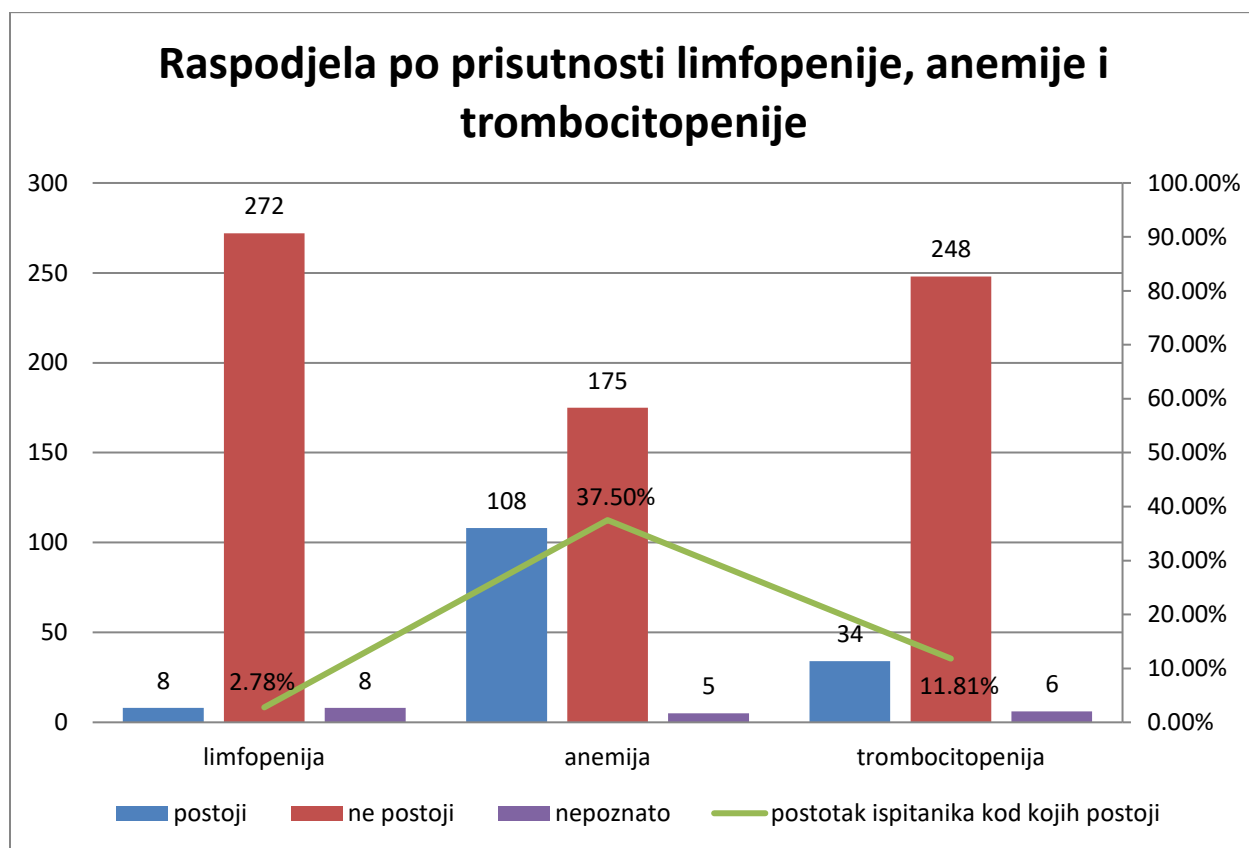
Na slici 6.7. prikazana je raspodjela ispitanika prema prisutnosti antigranulocitnih protutijela u krvi.



Slika 6.7. Raspodjela ispitanika prema prisutnosti antigranulocitnih protutijela u krvi

Ispitanike smo podijelili prema prisutnosti limfopenije, anemije i trombocitopenije. Kod 8 (2,78%) ispitanika nije bio poznat broj limfocita, kod njih 5 (1,74%) nije bila poznata vrijednost hemoglobina dok kod njih 6 (2,08%) nije bio poznat broj trombocita.

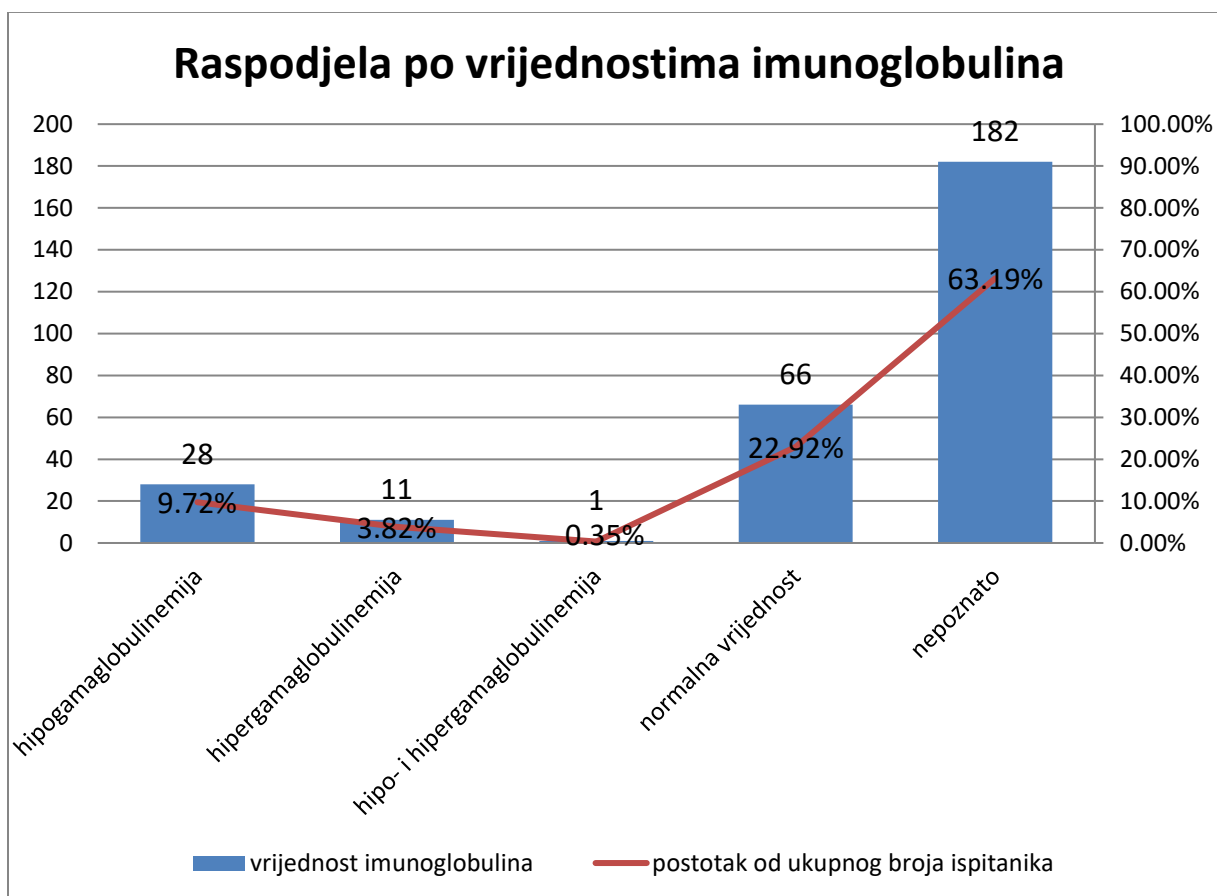
Na Slici 6.8. je prikazana raspodjela po prisutnosti limfopenije, anemije i trombocitopenije.



Slika 6.8. Raspodjela po prisutnosti limfopenije, anemije i trombocitopenije

Gledajući vrijednosti imunoglobulina među ispitanicima odlučili smo ih podijeliti u 5 skupina: hipogamaglobulinemija, hipergamaglobulinemija, hipo- i hipergamaglobulinemija, normalna vrijednost imunoglobulina i nepoznata vrijednost imunoglobulina. Od 106 (36,81%) ispitanika kojima je određena vrijednost imunoglobulina njih 66 (22,92% od ukupnog broja ispitanika i 62,26% od svih ispitanika kojima je određivana vrijednost imunoglobulina) imalo je normalne vrijednosti. 1 (0,35%) ispitanik tijekom trajanja neutropenije imao je zabilježenu i hipogamaglobulinemiju i hipergamaglobulinemiju.

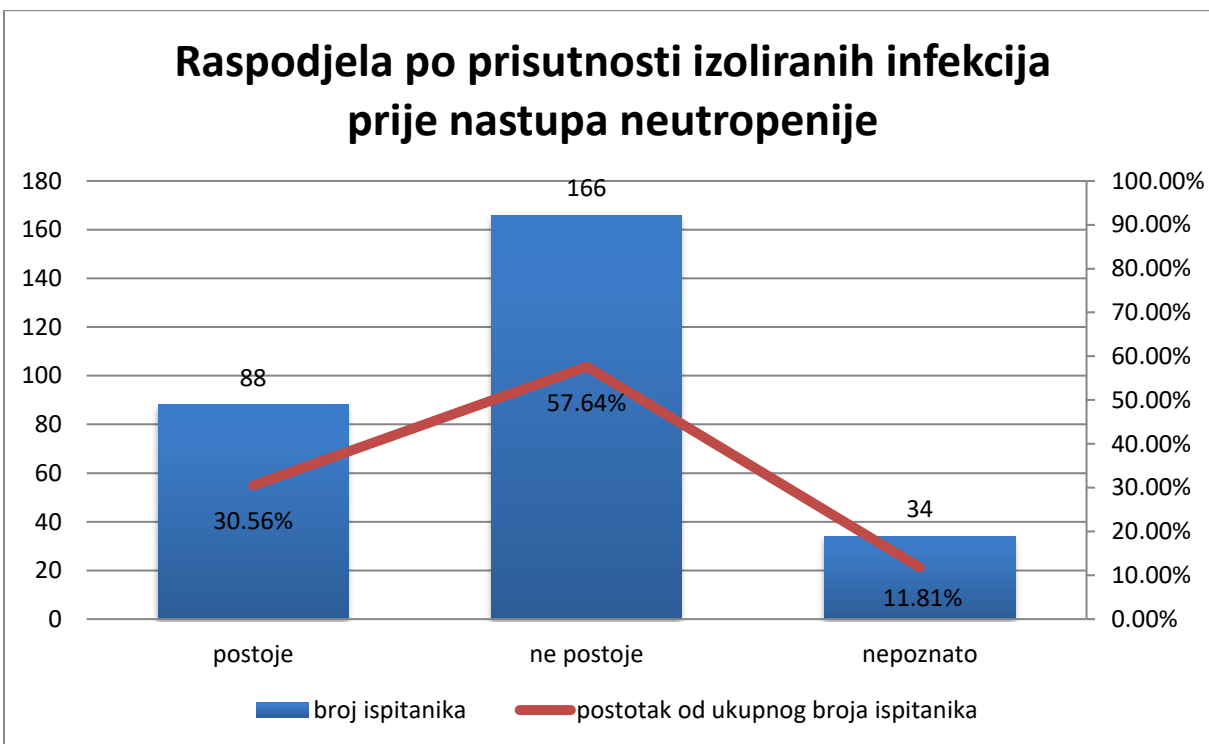
Na Slici 6.9. prikazana je raspodjela po vrijednostima imunoglobulina



Slika 6.9. Raspodjela po vrijednostima imunoglobulina

Ispitanike smo podijelili i prema prisutnosti izoliranih infekcija prije nastupa neutropenije. Kod 34 (11,81%) ispitanika nije bilo poznato je li bilo izoliranih infekcija prije nastupa neutropenije.

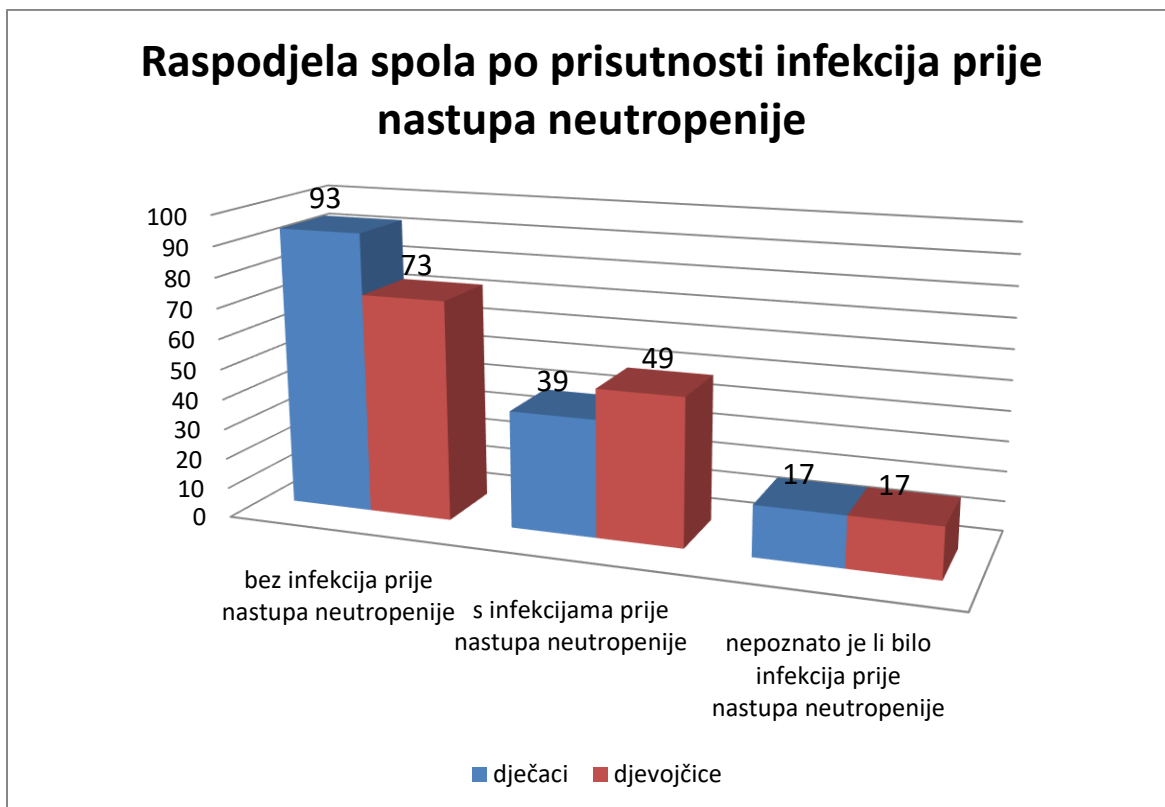
Na Slici 6.10. prikazana je raspodjela po prisutnosti izoliranih infekcija prije nastupa neutropenije.



Slika 6.10. Raspodjela po prisutnosti izoliranih infekcija prije nastupa neutropenije

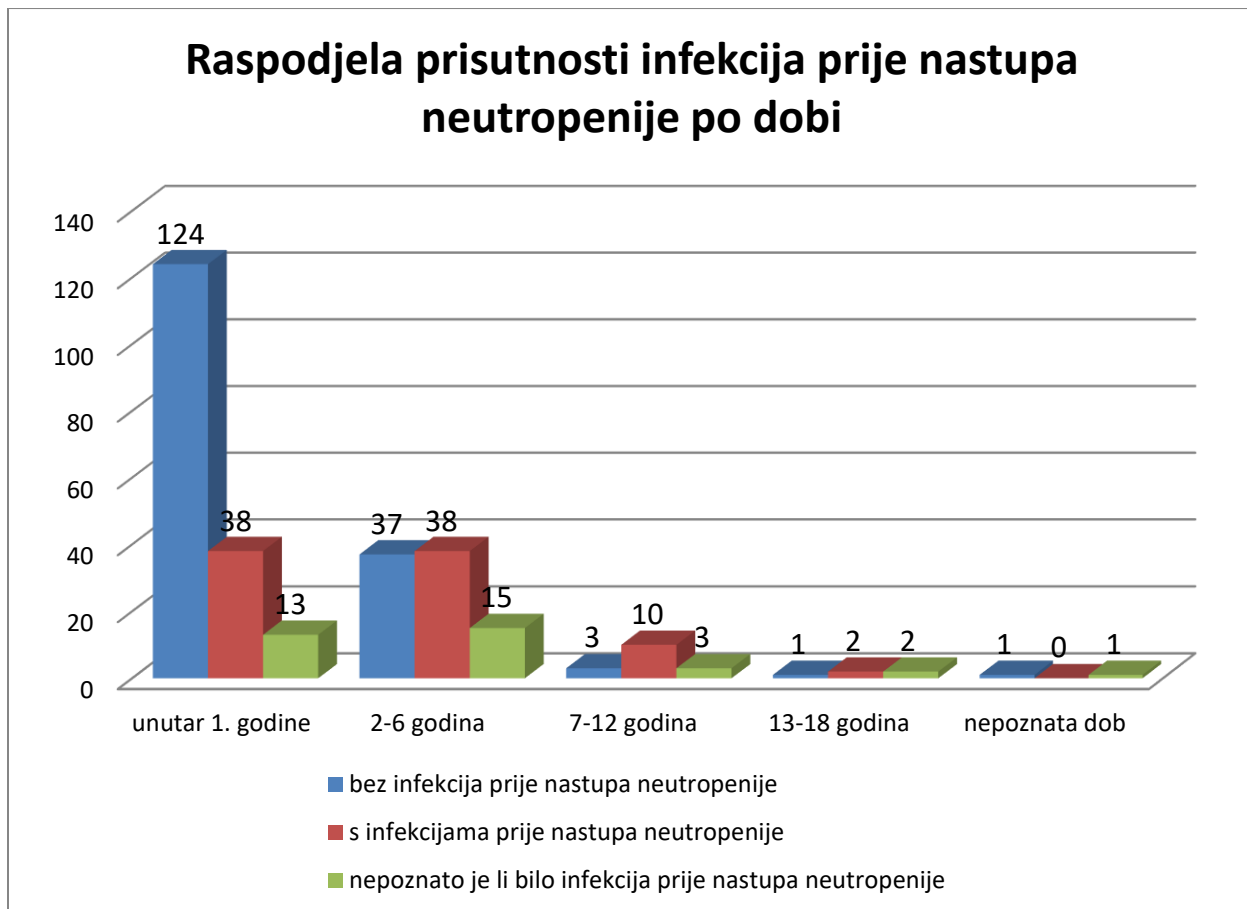


Slika 6.11. prikazuje raspodjelu spola po prisutnosti infekcija prije nastupa neutropenije.



Slika 6.11. Raspodjela spola po prisutnosti infekcija prije nastupa neutropenije

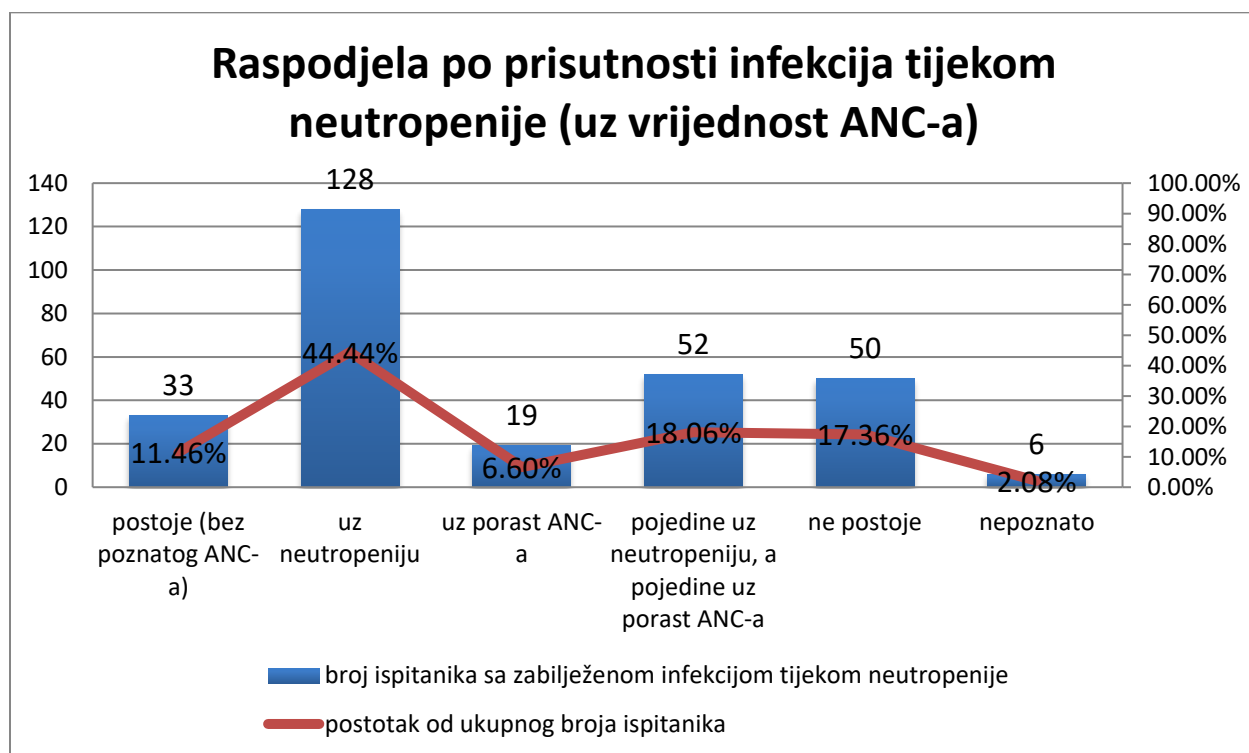
Slika 6.12. prikazuje raspodjelu prisutnosti infekcija prije nastupa neutropenije po dobi pri postavljanju dijagnoze.



Slika 6.12. Raspodjela prisutnosti infekcija prije nastupa neutropenije po dobi

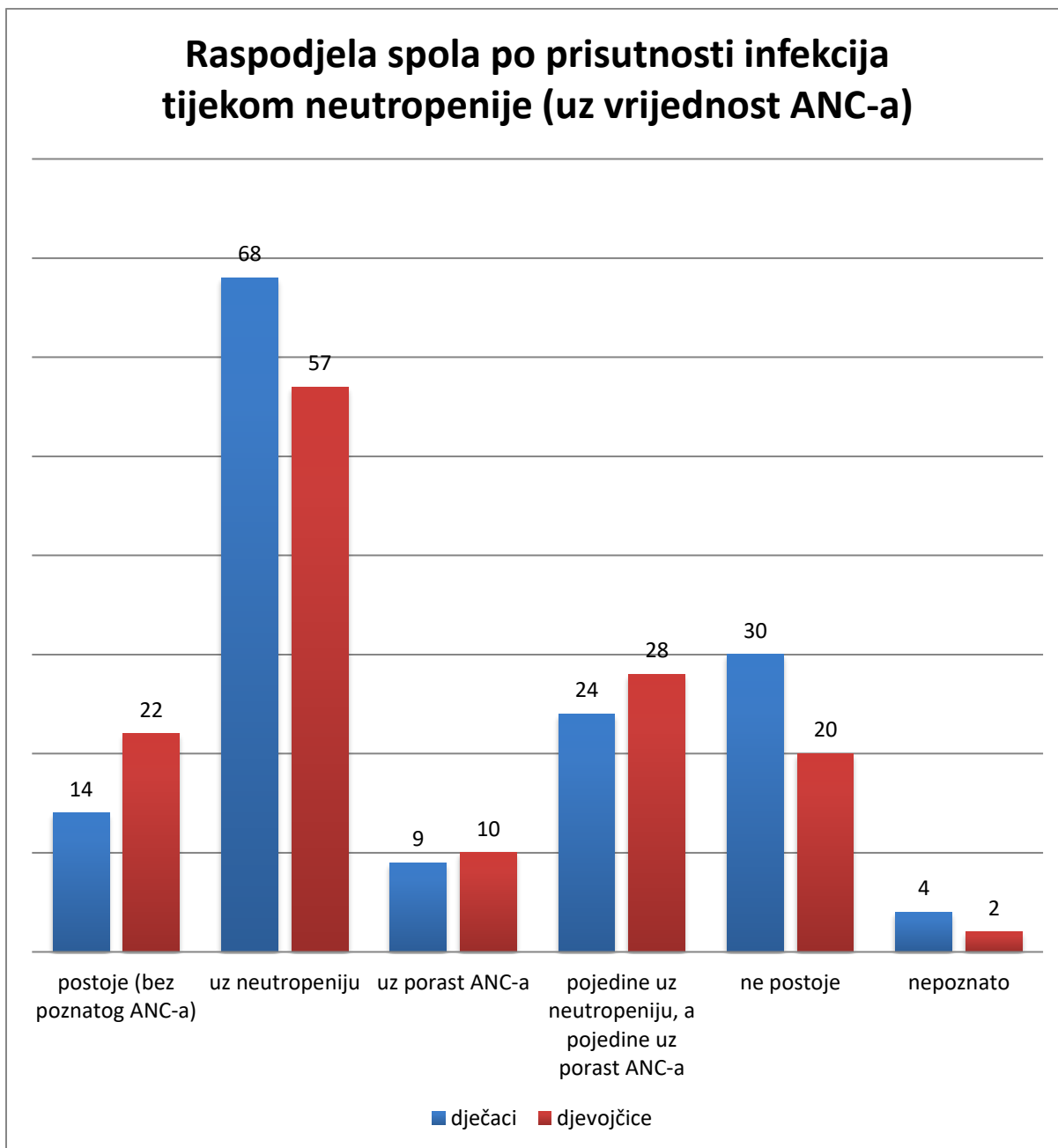
Ispitanici su podijeljeni i prema prisutnosti infekcija tijekom neutropenije. Međutim, tijekom ovih infekcija kao dodatnu varijablu smo uzeli i vrijednost ANC-a tijekom infekcije. Tako smo dobili 6 skupina: zabilježena infekcija ali bez poznatog ANC-a, zabilježena infekcija uz neutropeniju, zabilježena infekcija uz porast ANC-a, zabilježene infekcije i uz neutropeniju i uz porast ANC-a, bez zabilježenih infekcija i nepoznato jesu li infekcije postojale. U skupinu zabilježenih infekcija i uz neutropeniju i uz porast ANC-a smo stavljali ispitanike koji su imali pojedine infekcije praćene neutropenijom, a pojedine porastom ANC-a. Porast ANC-a je označavao ANC koji nije padao ispod 1,5 tijekom infekcije.

Na Slici 6.13. prikazana je raspodjela po prisutnosti infekcija tijekom neutropenije (uz vrijednost ANC-a)



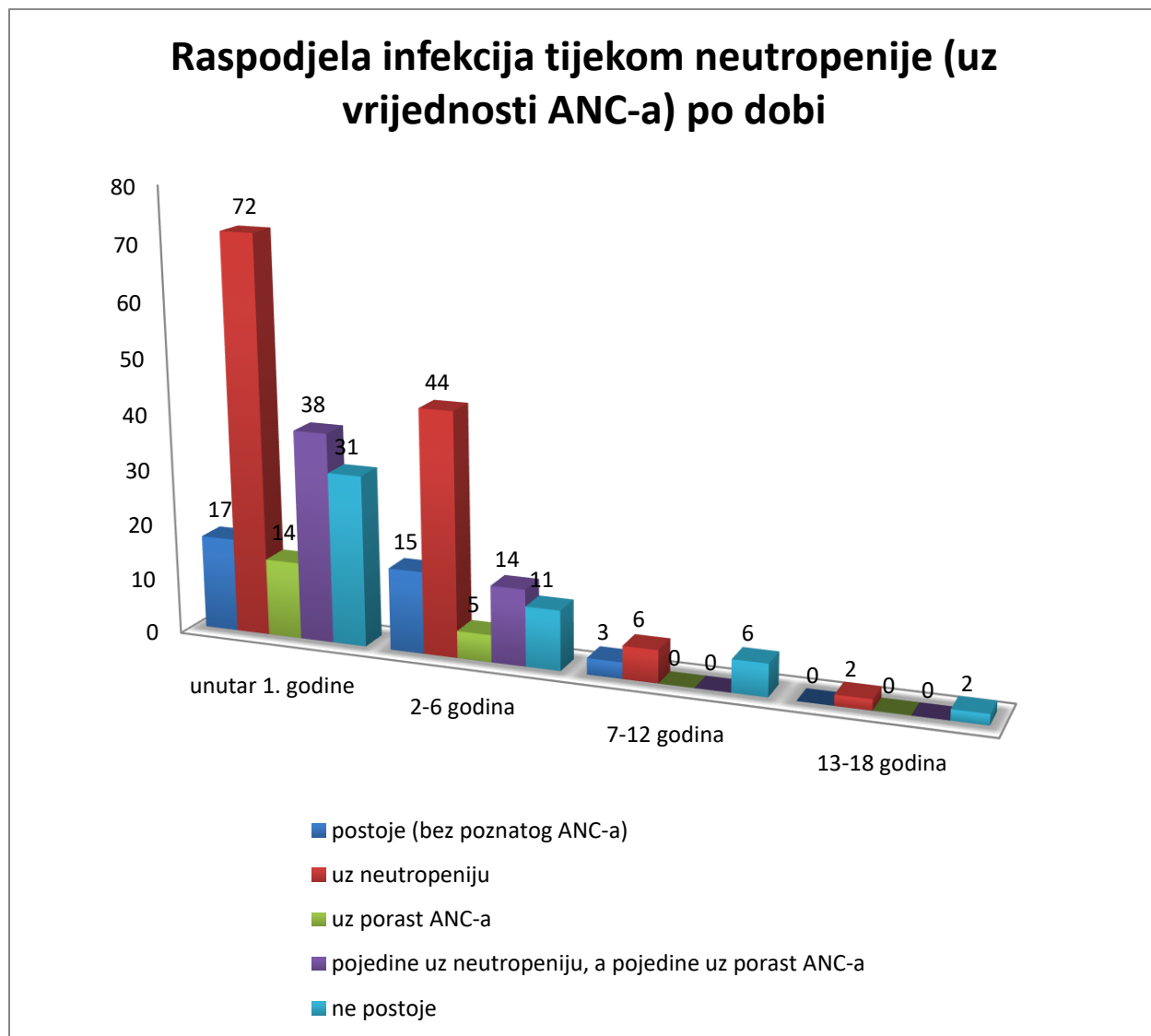
Slika 6.13. Raspodjela po prisutnosti infekcija tijekom neutropenije (uz vrijednost ANC-a)

Slika 6.14. prikazuje raspodjelu spola po prisutnosti infekcija tijekom neutropenije (uz vrijednost ANC-a).



Slika 6.14. Raspodjela spola po prisutnosti infekcija tijekom neutropenije (uz vrijednost ANC-a)

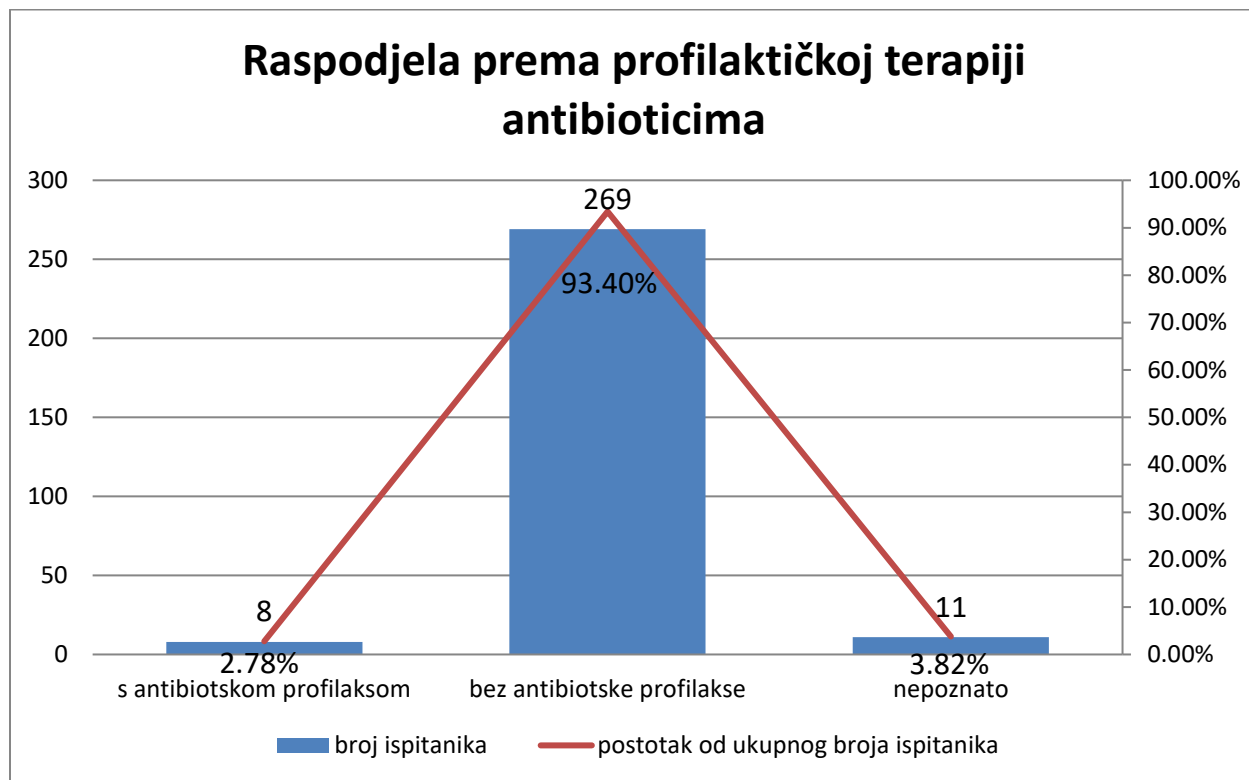
Na Slici 6.15. prikazana je raspodjela prisutnosti infekcija tijekom neutropenije (uz vrijednost ANC-a) po dobi pri postavljanju dijagnoze.



Slika 6.15. Raspodjela prisutnosti infekcija tijekom neutropenije (uz vrijednost ANC-a) po dobi

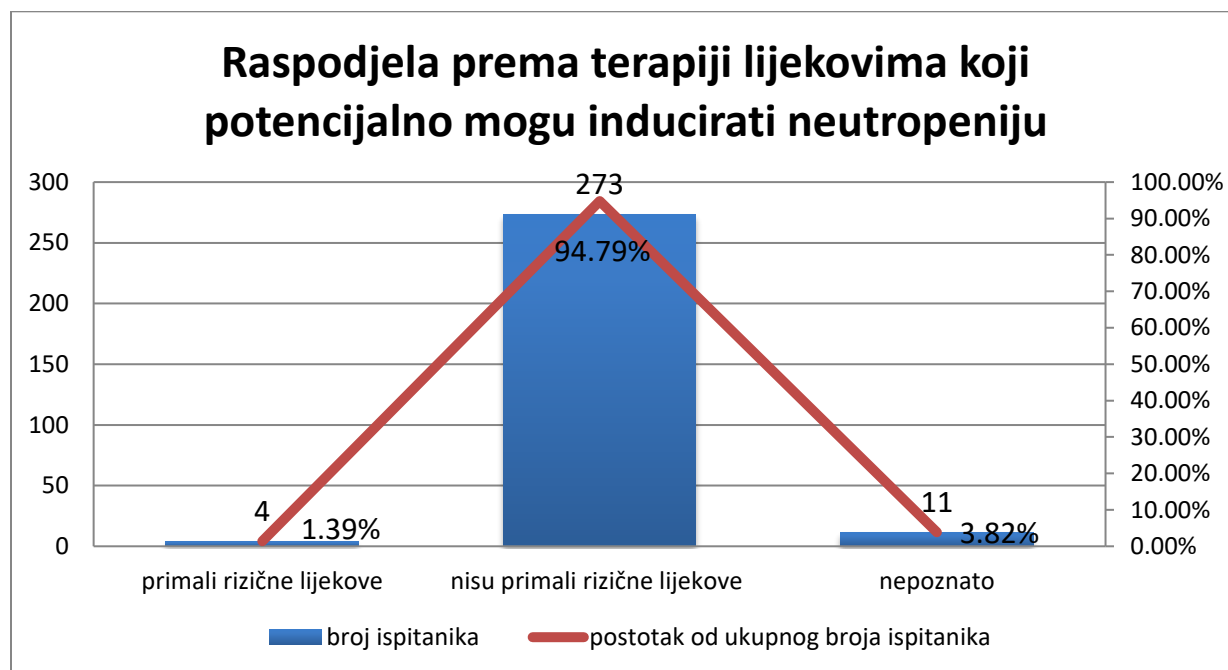
Od 288 ispitanika samo je kod njih 8 (2,78%) zabilježena terapija antibiotskom profilaksom. Od toga je 6 ispitanika primalo amoksicilin, 1 ispitanica penicilin te 1 ispitanica cefuroksim. Kod 11 (3,82%) ispitanika nije bilo poznato jesu li primali antibiotsku profilaksu. Uroprofilaksu nismo uključivali kao antibiotsku profilaksu za sprječavanje infekcija tijekom neutropenije.

Na Slici 6.16. prikazana je raspodjela prema profilaktičkoj terapiji antibioticima.



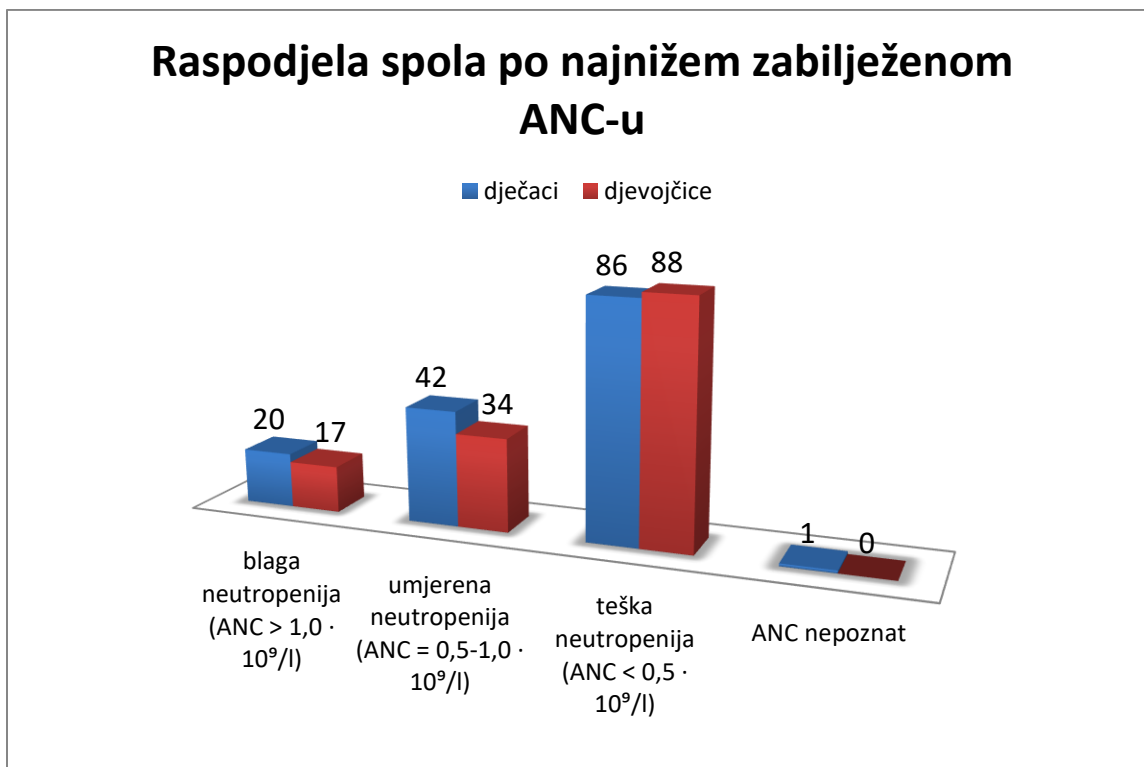
Slika 6.16. Raspodjela prema profilaktičkoj terapiji antibioticima.

Na Slici 6.17. prikazana je raspodjela prema terapiji lijekovima koji potencijalno mogu inducirati neutropeniju. 4 (1,39%) ispitanika je primalo po jedan od sljedećih lijekova: okskarbazepin, haloperidol, ganciklovir, a od jedne ispitanice je majka tijekom trudnoće primala infliksimab.



Slika 6.17. Raspodjela prema terapiji lijekovima koji potencijalno mogu inducirati neutropeniju

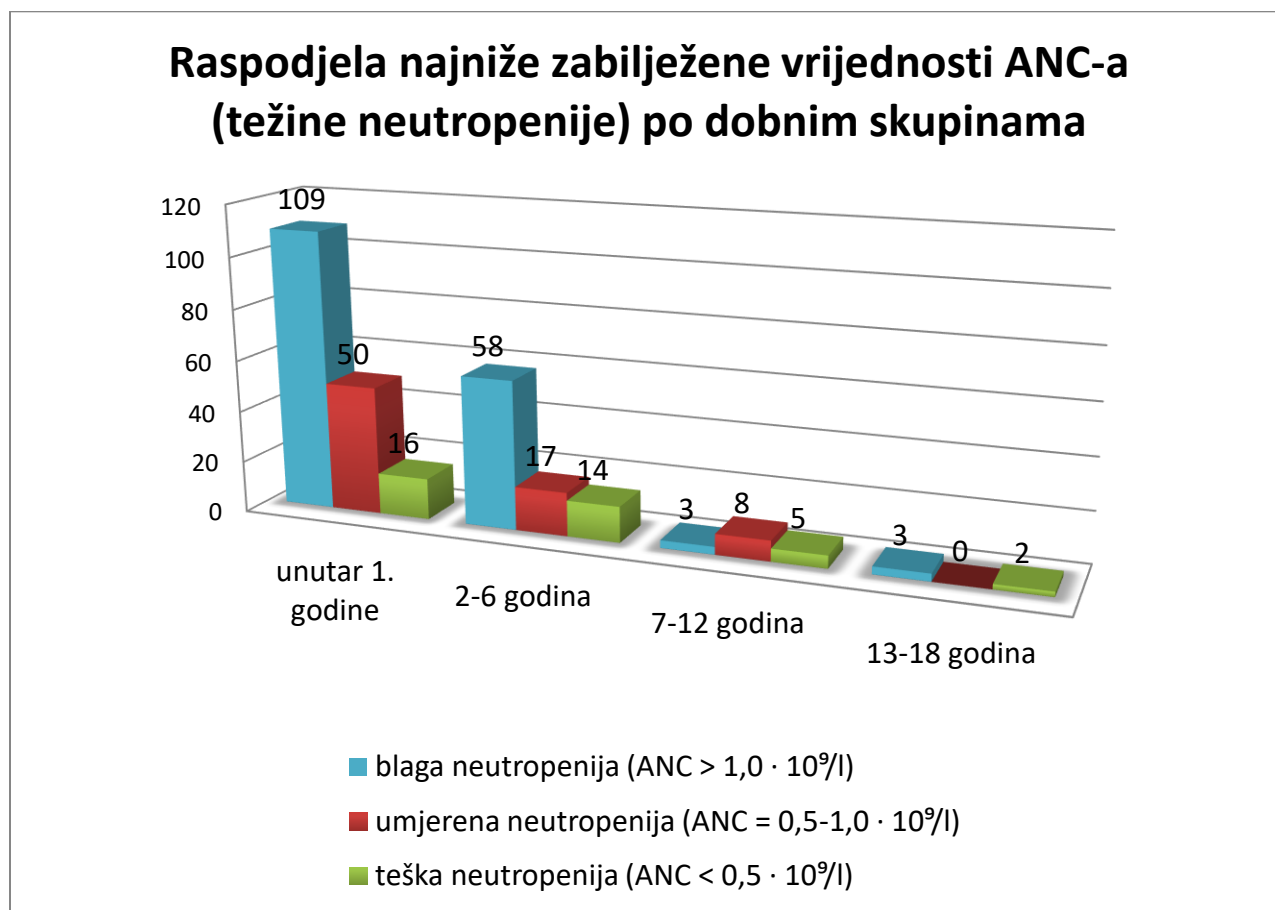
Na Slici 6.18.prikazana je raspodjela spola po vrijednosti najnižeg zabilježenog ANC-a (odnosno težine neutropenije).



Slika 6.18. Raspodjela spola po najnižem zabilježenom ANC-u

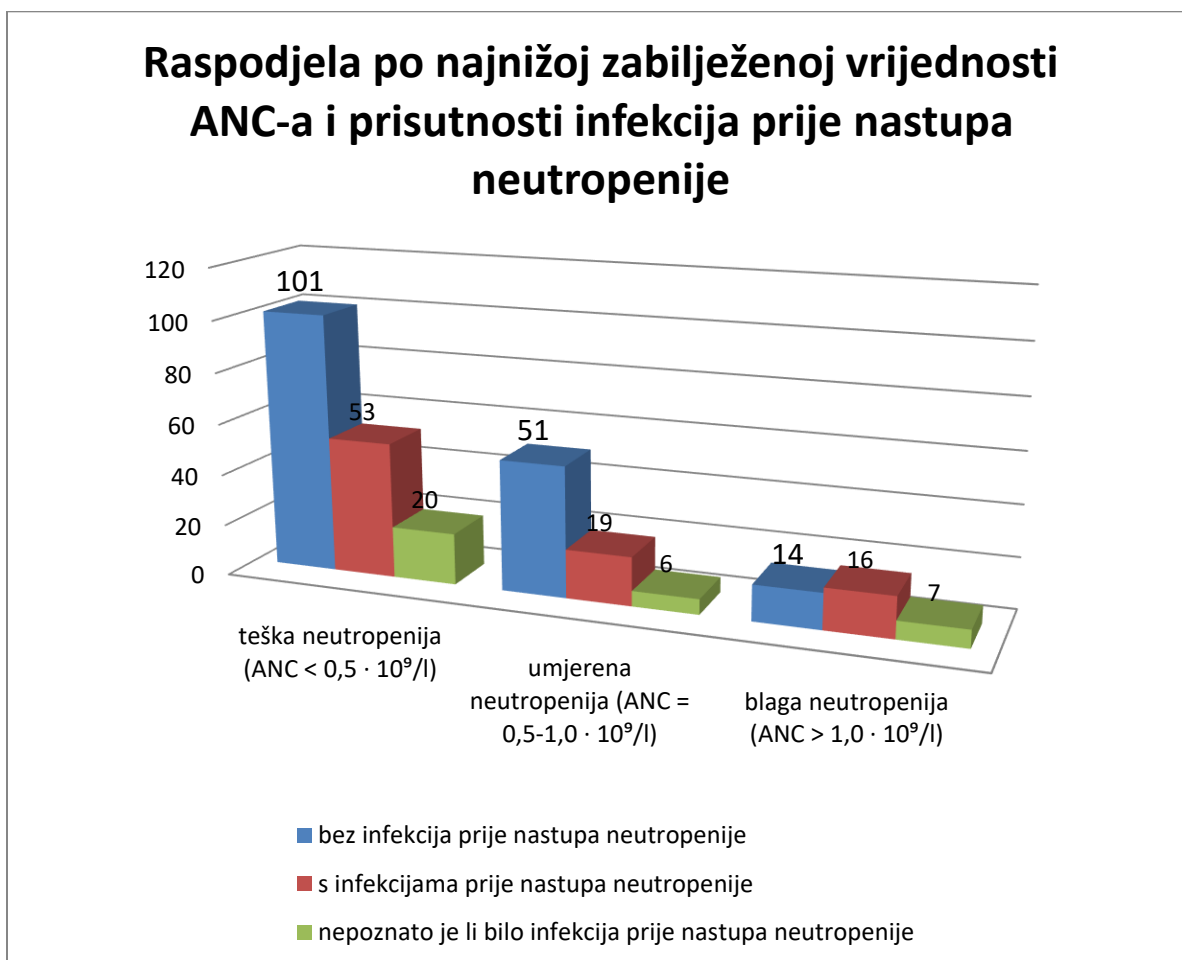


Slika 6.19. prikazuje raspodjelu najniže zabilježene vrijednosti ANC-a (težine neutropenije) po dobnim skupinama. Napominjemo da na grafu nisu prikazana 3 ispitanika, jedan s nepoznatom najnižom vrijednošću ANC-a, a dva s nepoznatom dobi pri postavljanju dijagnoze.



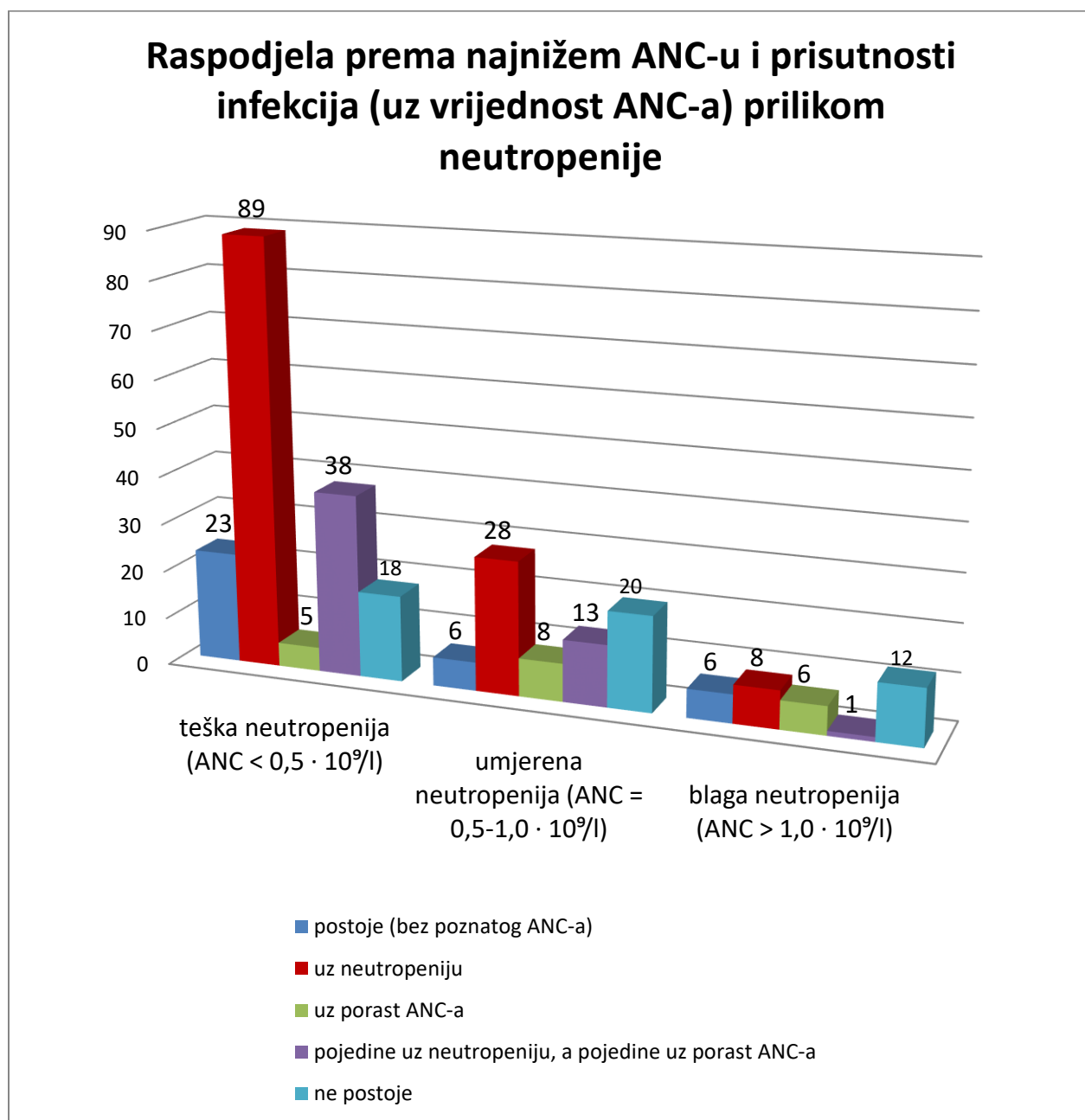
Slika 6.19. Raspodjela najniže zabilježene vrijednosti ANC-a po dobnim skupinama

Slika 6.20. prikazuje raspodjelu prema prisutnosti infekcija prije nastupa neutropenije po skupinama podijeljenima prema najnižem zabilježenom ANC-u (težini neutropenije). 1 ispitanik je imao nepoznatu vrijednost i najnižeg ANC-a i prisutnosti infekcija prije nastupa neutropenije pa nije prikazan na grafu.



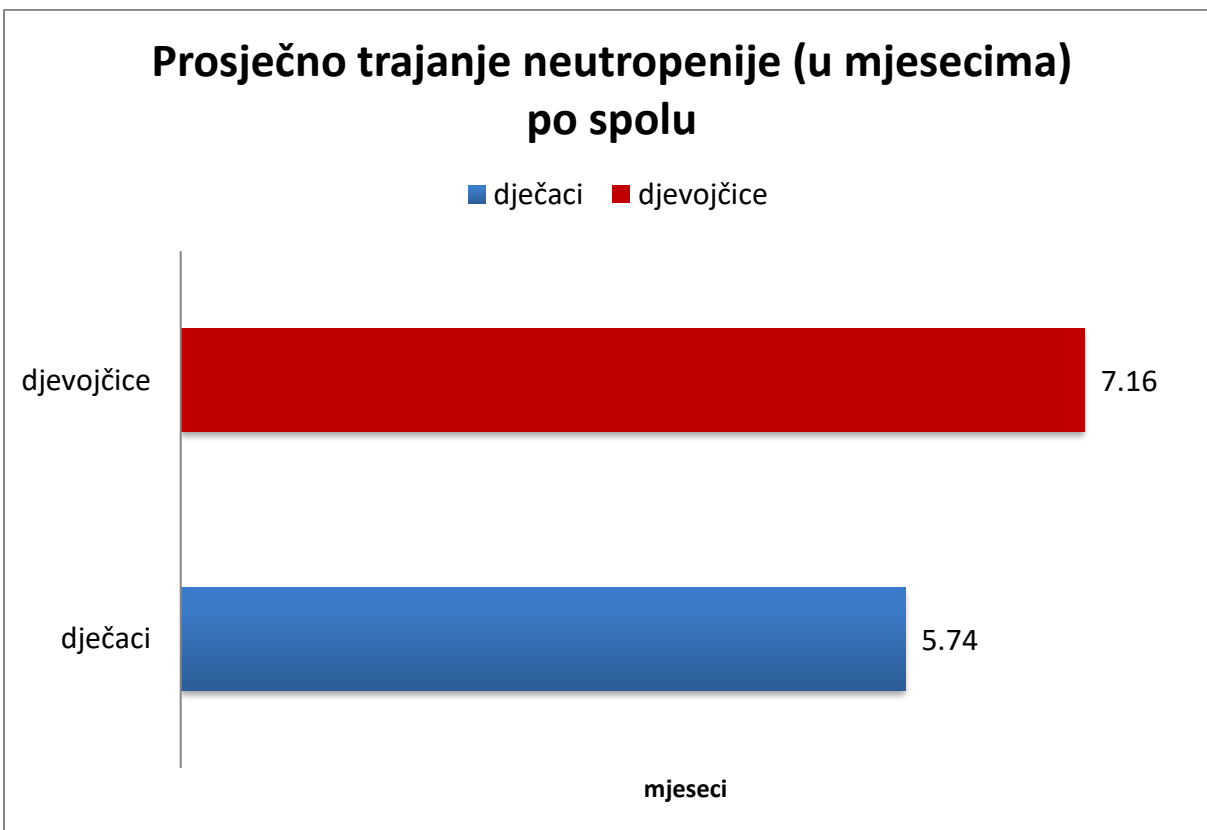
Slika 6.20. Raspodjela po najnižoj zabilježenoj vrijednosti ANC-a i prisutnosti infekcija prije nastupa neutropenije

Na slici 6.21. prikazana je raspodjela po prisutnosti infekcija prilikom neutropenije (uz vrijednosti ANC-a prilikom infekcije) po skupinama podijeljenima prema najnižem zabilježenom ANC-u (težini neutropenije). Kod 6 ispitanika bilo je nepoznato jesu li imali infekcije tijekom neutropenije, a 1 ispitanik nije imao poznatu najnižu vrijednost ANC-a stoga nisu prikazani na grafu.



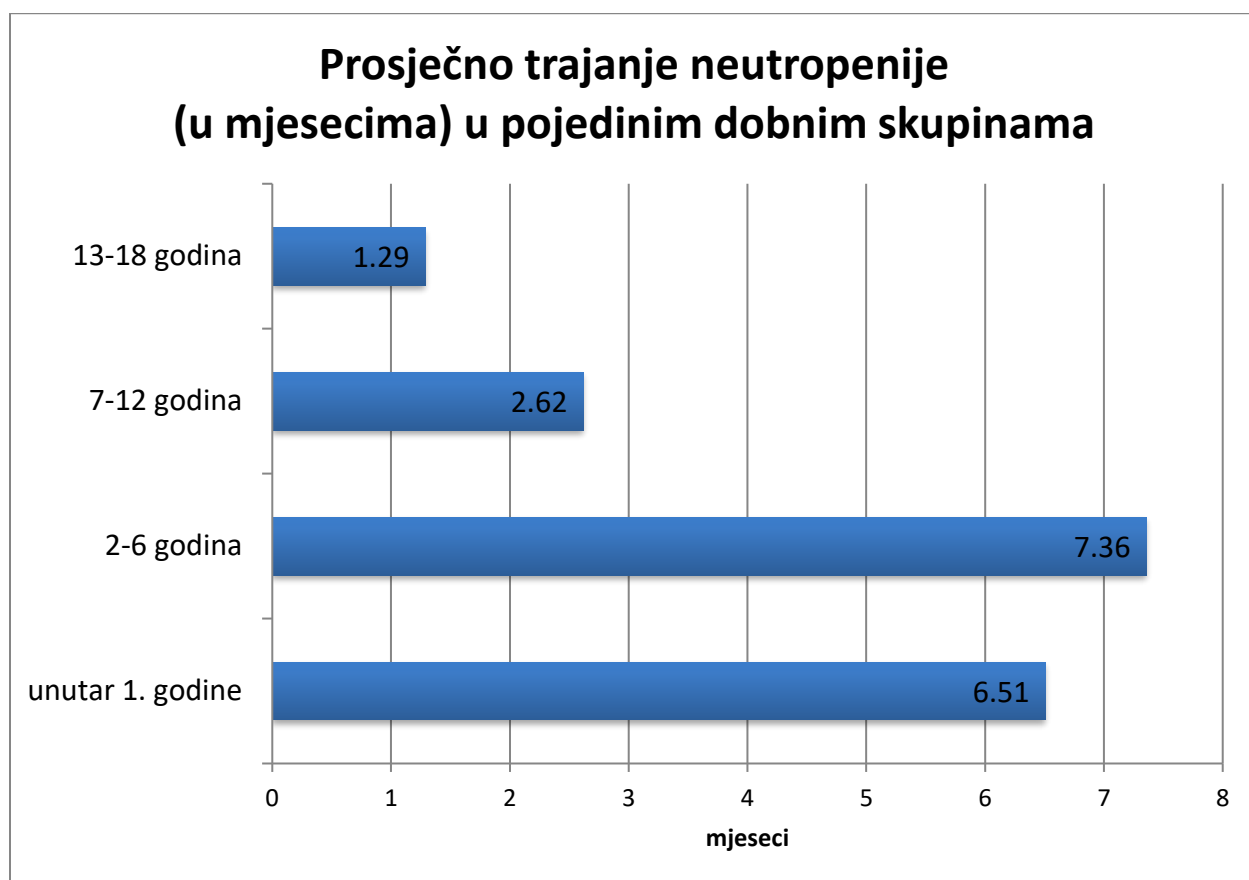
Slika 6.21. Raspodjela prema najnižoj zabilježenoj vrijednosti ANC-a i prisutnosti infekcija (uz vrijednost ANC-a) prilikom neutropenije

Slika 6.22. prikazuje prosječno trajanje neutropenije (u mjesecima) po spolu. Na grafu nije prikazan 61 ispitanik kojima je bio nepoznat ishod neutropenije.



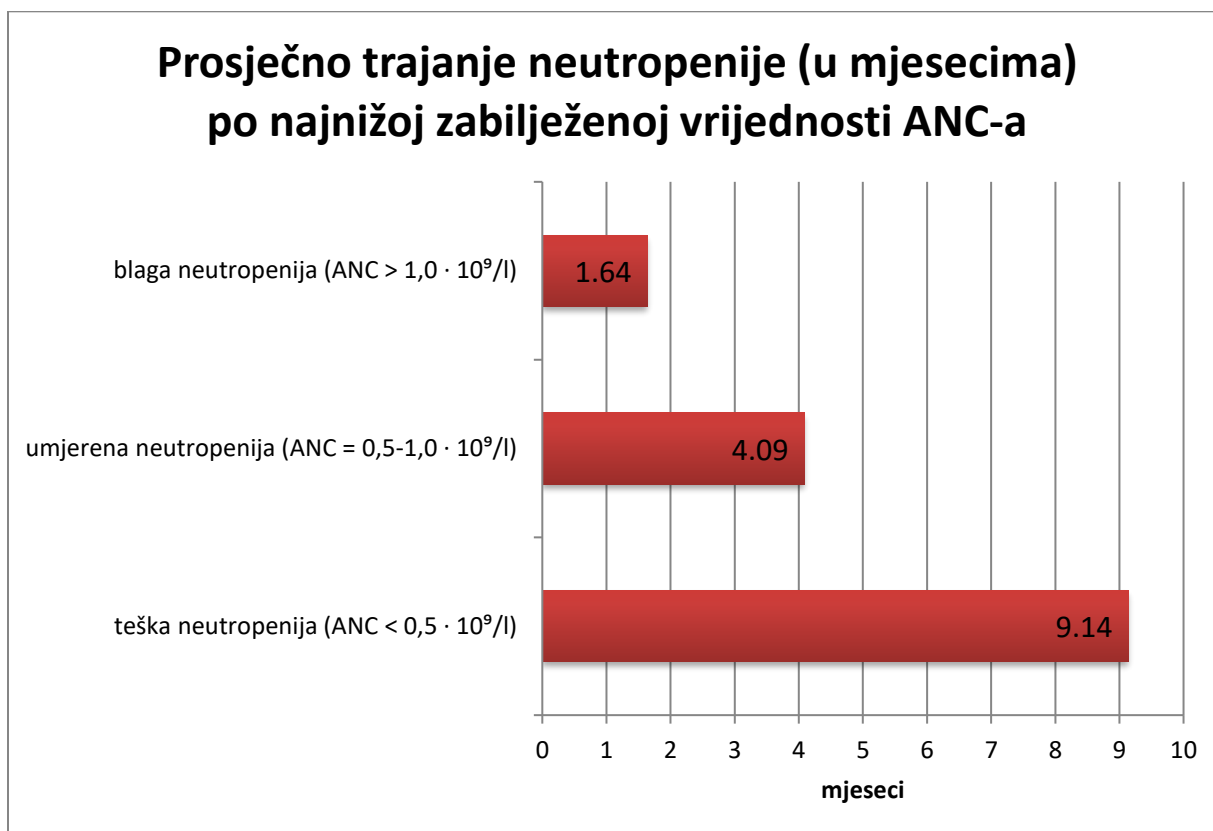
Slika 6.22. Prosječno trajanje neutropenije (u mjesecima) po spolu

Slika 6.23. prikazuje prosječno trajanje neutropenije (u mjesecima) po pojedinim dobnim skupinama. Na grafu nisu prikazana 2 ispitanika kojima je nepoznata dob te 61 ispitanik kojima je nepoznat ishod neutropenije.



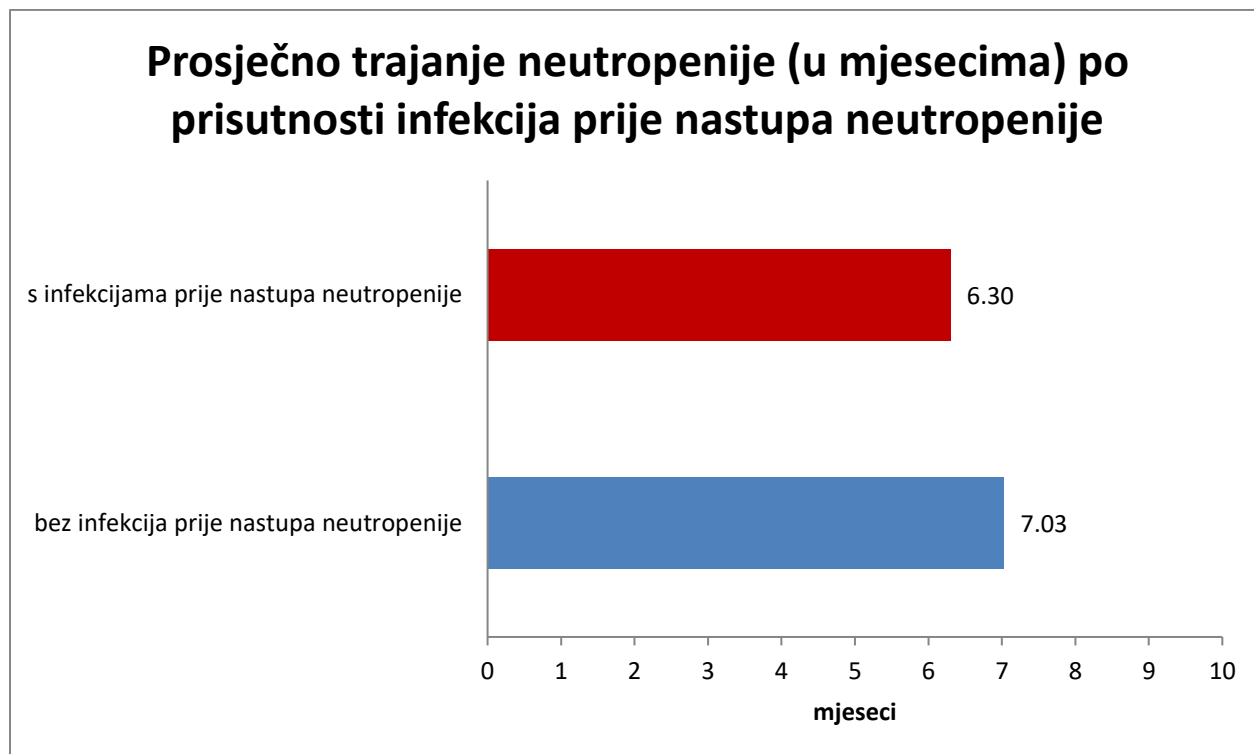
Slika 6.23. Prosječno trajanje neutropenije (u mjesecima) u pojedinim dobnim skupinama

Na Slici 6.24. prikazano je prosječno trajanje neutropenije po skupinama određenima najnižom zabilježenom vrijednošću ANC-a. Na grafu nije prikazan 61 ispitanik kojima je nepoznat ishod neutropenije kao ni 1 ispitanik kojem je bila nepoznata najniža vrijednost ANC-a.



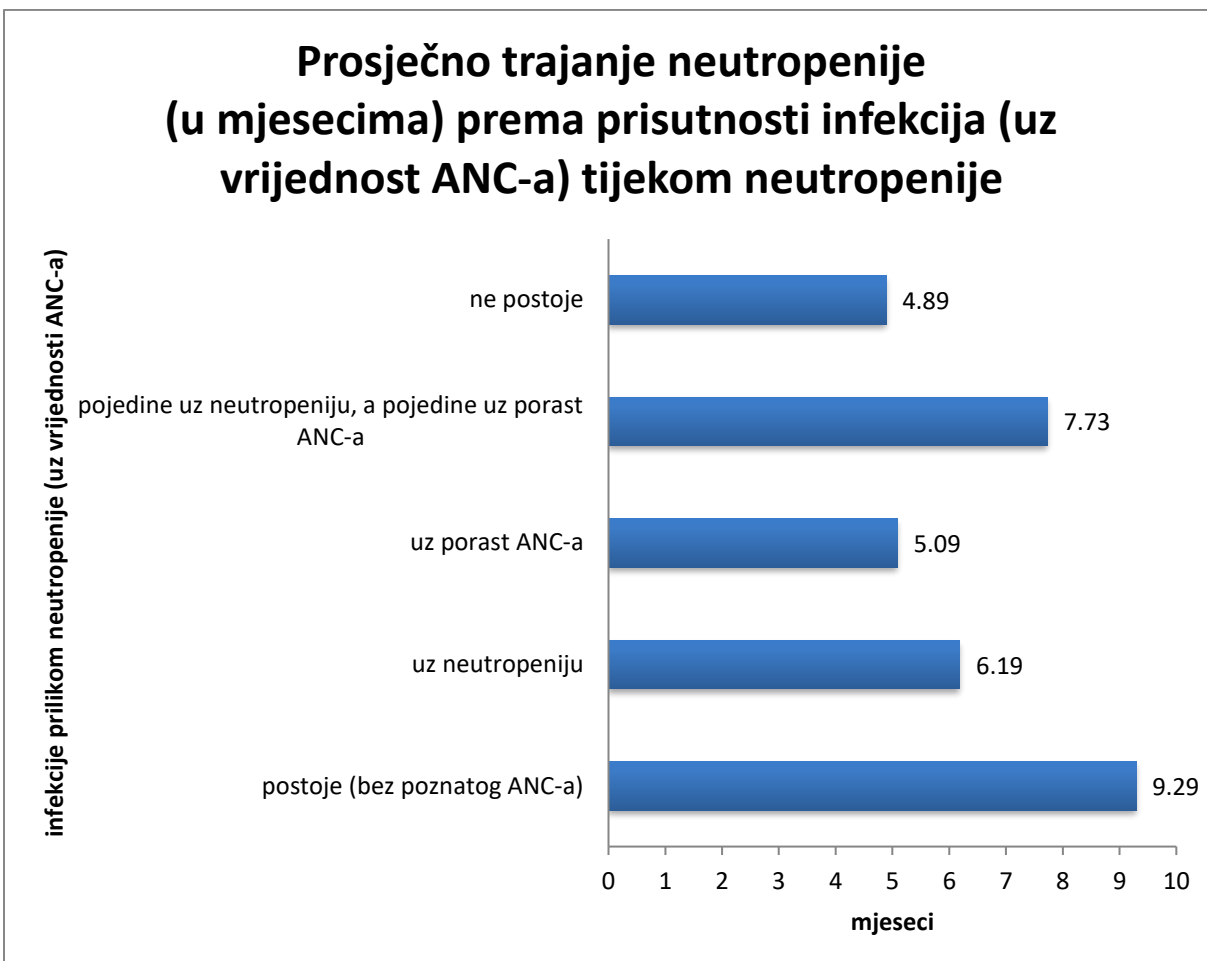
Slika 6.24. Prosječno trajanje neutropenije (u mjesecima) po najnižoj zabilježenoj vrijednosti ANC-a

Slika 6.25. prikazuje prosječno trajanje neutropenije s obzirom na prisutnost infekcija prije nastupa neutropenije.



Slika 6.25. Prosječno trajanje neutropenije po prisutnosti infekcija prije nastupa neutropenije

Na Slici 6.26. prikazano je prosječno trajanje neutropenije po prisutnosti infekcija (uz vrijednost ANC-a) tijekom neutropenije.

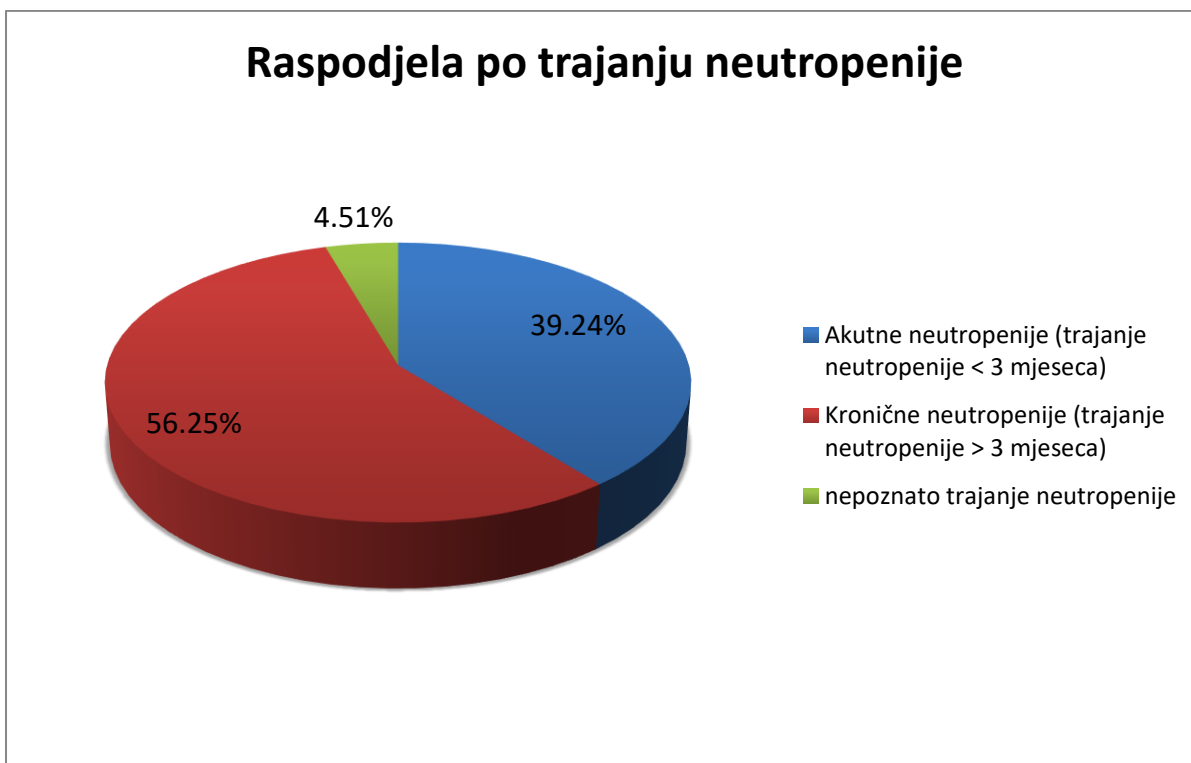


Slika 6.26. Prosječno trajanje neutropenije (u mjesecima) prema prisutnosti infekcija (uz vrijednost ANC-a) tijekom neutropenije



Podijelili smo ispitanike i po trajanju neutropenije na akutne i kronične neutropenije s obzirom je li neutropenija trajala kraće ili dulje od 3 mjeseca. 113 (39,24%) ispitanika imalo je akutnu neutropeniju (trajanje neutropenije < 3 mjeseca), 162 (56,25%) ispitanika je imalo kroničnu neutropeniju (trajanje neutropenije > 3 mjeseca), a 13 (4,51%) ispitanika imalo je nepoznato trajanje neutropenije. U ovu analizu smo uključili i ispitanike s nepoznatim ishodom, ali poznatim trajanjem neutropenije do jednog trenutka. Nepoznati ishod znači da su ili jednostavno bili i dalje u procesu praćenja (ujedno i trajanja same neutropenije) prilikom provedbe istraživanja ili nije bilo daljnjih nalaza. Također, bitno je napomenuti da je 8 ispitanika u trenutku istraživanja imalo trajanje neutropenije kraće od 3 mjeseca, ali s nepoznatim ishodom što znači da će njihova neutropenija u konačnici možda trajati dulje od 3 mjeseca, ali smo ih zbog potrebe analize stavili u skupinu akutnih neutropenija.

Na slici 6.27. je prikazana raspodjela po trajanju neutropenije.



Slika 6.27. Raspodjela po trajanju neutropenije

## 7. RASPRAVA

U ovom retrospektivnom radu analizirali smo uzroke, težinu i trajanje neutropenije u ukupno 288 djece u dobi od rođenja do navršene 18. godine. Pretražujući literaturu vidljivo je da nema puno radova koji opisuju navedenu problematiku na većem uzorku ispitanika, koji su longitudinalno praćeni.

Neke epidemiološke podatke usporedit ćemo s istraživanjem kojeg su proveli Farruggia i sur. (14) U njihovom istraživanju neutropenija je češća u dječaka i u autoimunskim (56,8% dječaka) i u idiopatskim neutropenijama (IN) (50,6% dječaka) dok je dob pri postavljanju dijagnoze u djece s AIN-om bila 1,1 godina, a u djece IN-om 2 godine. Što se tiče težine neutropenije raspodjela u AIN je bila 55,2% - 37,6% - 7,2% (teške, umjerene, blage), a u IN je bila 60,0% - 29,4% - 10,6% (teške, umjerene, blage). Kroz period od 5 godina zabilježen je oporavak u 87,12% ispitanika s AIN-om i 81,28% ispitanika s IN-om. Među oporavljenom djecom 38,1% djece s AIN-om i 20,6% djece s IN-om je imalo trajanje neutropenije  $\leq 12$  mjeseci. 11,9% djece s AIN-om i 11,8% djece s IN-om je imalo teške infekcije. Prosječno je trajanje bolesti u AIN-i je bilo 1,28 godina, a u IN-i 2,00 godine. Prema tom istraživanju faktori koji pozitivno utječu na ishod neutropenije su ranija dob postavljanja dijagnoze, muški spol, odsutnost leukopenije i monocitoze u AIN-i te dob detekcije neutropenije i odsutnost monocitoze u IN-i.

U našem istraživanju neutropenija je također bila češća u dječaka (51,74% dječaka i 48,26% djevojčica). Dob pri postavljanju dijagnoze iznosila je u prosjeku 19,6 mjeseci (1,63 godina). Raspodjela po težini neutropenije iznosila je 60,42% - 26,39% - 12,85% (teške, umjerene, blage). Među oporavljenom djecom njih 84,58% je imalo trajanje neutropenije  $\leq 12$  mjeseci. Nismo analizirali infekcije po težini nego samo po prisutnosti istih, pa je tako 80,56% djece imalo zabilježenu infekciju tijekom neutropenije. Prosječno trajanje neutropenije je iznosilo 6,43 mjeseca (0,54 godine). Prosječno trajanje neutropenije je bilo kraće kod dječaka te je iznosilo 5,74 mjeseci, a kod djevojčica 7,16 mjeseci. Neutropenija je trajala duže što je najniži zabilježeni ANC bio niži pa je tako trajanje bilo 9,14 – 4,09 – 1,64 mjeseci (teška, umjerena, blaga) za pojedinu težinu neutropenije. Najduže trajanje neutropenije zabilježeno je u dobroj

skupini 2-6 godina, a trajanje po dobnim skupinama je iznosilo 6,51 – 7,36 – 2,62 – 1,29 mjeseci (unutar 1. godine, 2-6 godina, 7-12 godina, 13-18 godina). Gledajući infekcije prije nastupa neutropenije, ispitanici koji su imali zabilježene infekcije prije nastupa neutropenije imali su kraće trajanje neutropenije (6,30 mjeseci) za razliku od pacijenata bez zabilježenih infekcija prije nastupa neutropenije (7,03 mjeseci). Nasuprot tome, pacijenti bez zabilježenih infekcija tijekom neutropenije imali su kraće prosječno trajanje bolesti u iznosu od 4,89 mjeseci, dok su ispitanici sa zabilježenim infekcija tijekom neutropenije imali prosječno trajanje neutropenije 7,73 – 5,09 – 6,19 – 9,29 (uz neutropeniju i porast ANC-a, uz porast ANC-a, uz neutropeniju, bez poznatog ANC-a).

Prema longitudinalnom istraživanju kojeg su proveli C.L. Andersen i sur. (15) na rutinski uzetim nalazima kompletne krvne slike od 373 820 dobi 1-90 godina, njih 7871 bilo je neutropenično od čega je njih 94% imalo akutnu neutropeniju, a 6% kroničnu neutropeniju. U našem istraživanju akutne neutropenije činile su 56,25% ispitanika, a kronične 39,24% (4,51% imalo je nepoznato trajanje neutropenije). Treba uzeti u obzir da je naše istraživanje rađeno isključivo na populaciji djece (0-18 godina).

Uzimajući u obzir raspodjelu po spolu, težini neutropenije, trajanju neutropenije i dobi pri postavljanju dijagnoze rezultati naše retrospektivne analize podudaraju se s podacima iz literature. A to znači da je neutropenija kod djece, a posebice u mlađoj dječjoj dobi (do 7 godine života) relativno benigna, ne dovodi do težih komplikacija i uglavnom spontano prolazi uz tek povremene potrebe za terapijskom intervencijom. Djeca s teškom neutropenijom ( $<0,5 \cdot 10^9/l$ ) bi trebala biti i pod ekspozicijskom profilaksom, tj. izbjegavati dodire s većim skupinama djece i s bolesnima. U analiziranom uzorku djece u svega 60,42% djece je dijagnosticirana teža bolest koja zahtijeva diferentno liječenje.

## 8. ZAKLJUČCI

Iako je neutropenija relativno česta pojava u djece ohrabrujuće je što je velika većina njih benigna te završava ozdravljanjem. Djecu je potrebno pratiti uz povremene terapijske intervencije, a komplikacije su rijetkost. Većina neutropenija se manifestira do 7. godine života s podjednakom raspodjelom između dječaka i djevojčica. U istraživanju je bilo više kroničnih nego akutnih neutropenija, a prosječno trajanje je bilo kraće kod blažih oblika neutropenije te kod djece koja nisu imala zabilježene infekcije tijekom neutropenije. Zaključno, radi se o bolesti koja najčešće ima odličan ishod, no potrebno je provesti dodatna istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se dobio bolji uvid u neutropeniju, njenu stvarnu zastupljenost među populacijom djece te posljedice i komplikacije.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Ernestu Biliću na strpljenju, posvećenosti te na svakom savjetu i uputi koji su bili uloženi u stvaranje ovog rada. Također sam zahvalan na pruženoj prilici i odgovornosti da sudjelujem u ovom istraživanju tijekom kojeg sam stekao još veću ljubav za pedijatrijom.

Zahvaljujem dr. med. Mateju Jeliću na pomoći i udijeljenim savjetima tijekom cijelog istraživanja, a posebno tijekom prikupljanja i obrade podataka.

Zahvaljujem svojoj obitelji na pruženoj potpori tijekom cijelog života pa tako i tijekom studiranja kada mi je najviše trebalo. Hvala mojoj djevojci koja je uvijek uz mene i koja me čini boljim. Hvala mojim prijateljima koji su svojim prisutstvom i toplim riječima studiranje uvijek činili lijepim iskustvom.

Hvala dragom Bogu koji me doveo ovdje gdje jesam te vjerujem da će me voditi i dalje i pokazivati kojim putem mi je ići.

## 10. LITERATURA

1. Lawrence SM, Corriden R, Nizet V. The Ontogeny of a Neutrophil: Mechanisms of Granulopoiesis and Homeostasis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2018;82(1):1–22.
2. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.
3. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol.* 2017;178(3):351–63.
4. Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK. *Handbook of Pediatric Hematology and Oncology: Children's Hospital & Research Center Oakland.* 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Limited; 2012.
5. Coates TD. (2019). Overview of neutropenia in children and adolescents. In: T.W. Post, E.R. Stiehm & P. Newburger (Eds.), *UpToDate.* Available from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenia-in-children-and-adolescents?search=overview-of-neutropenia-in>. In.
6. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013;50(3):198–206.
7. Ahmed NM, Palazzi DL. (2019). Risk of infection in children with fever and non-chemotherapy-induced neutropenia. In: T.W. Post, M.S. Edwards, D.H. Mahoney & M.M. Torchia (Eds.), *UpToDate.* Available from <https://www.uptodate.com/contents/risk-of-infection-in-children-with-fever>. In.
8. Coates TD. (2018). Infectious causes of neutropenia. In: T.W. Post, P. Newburger & A.G. Rosmarin (Eds.), *UpToDate.* Available from [https://www.uptodate.com/contents/infectious-causes-of-neutropenia?search=infectious%20causes%20of%20neutropenia&source=search\\_result&se](https://www.uptodate.com/contents/infectious-causes-of-neutropenia?search=infectious%20causes%20of%20neutropenia&source=search_result&se). In. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/infectious-causes-of-neutropenia?search=leishmaniasis-visceral&source=search\\_result&selectedTitle=4~82&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H259511380](https://www.uptodate.com/contents/infectious-causes-of-neutropenia?search=leishmaniasis-visceral&source=search_result&selectedTitle=4~82&usage_type=default&display_rank=4#H259511380)

9. Coates TD. (2018). Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. In: T.W. Post, P. Newburger & A.G. Rosmarin (Eds.), UpToDate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-neutropenia-and-agranulocytosis?search=drug%20induced%20neutropenija&source=s>. In.
10. Coates TD. (2018) Immune neutropenia. In: T.W. Post, P. Newburger & A.G. Rosmarin (Eds.), UpToDate. Available from [https://www.uptodate.com/contents/immune-neutropenia?search=imunne%20neutropenija&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_r](https://www.uptodate.com/contents/immune-neutropenia?search=imunne%20neutropenija&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_r).
11. Coates TD. (2018). Congenital Neutropenia. In: T.W. Post, D.H. Mahoney, P. Newburger & A.G. Rosmarin (Eds.), UpToDate. Available from [https://www.uptodate.com/contents/congenital-neutropenia?search=congenital%20neutropenia&source=search\\_result&selectedTitle=1~40&usa](https://www.uptodate.com/contents/congenital-neutropenia?search=congenital%20neutropenia&source=search_result&selectedTitle=1~40&usa).
12. Khincha PP, Savage SA. Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(1):57–65.
13. Coates TD. (2018). Cyclic neutropenia. In: T.W. Post, P. Newburger & A.G. Rosmarin (Eds.), UpToDate. Available from [https://www.uptodate.com/contents/cyclic-neutropenia?search=cyclic%20neutropenia&source=search\\_result&selectedTitle=1~38&usage\\_type=default&display\\_ra](https://www.uptodate.com/contents/cyclic-neutropenia?search=cyclic%20neutropenia&source=search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=default&display_ra).
14. Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, Onofrillo D, Russo G, Barone A, i sur. Idiopathic neutropenia of infancy: Data from the Italian Neutropenia Registry. *Am J Hematol.* 2019;94(2):216–22.
15. Andersen CL, Tesfa D, Siersma VD, Sandholdt H, Hasselbalch H, Bjerrum OW, i sur. Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: A longitudinal study. *J Intern Med.* 2016;279(6):566–75.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 16.11.1994. u Zagrebu. Završio sam Osnovnu školu Antuna Mihanovića u Zagrebu te stekao glazbeno obrazovanje svirajući gitaru u Glazbenoj školi Zlatka Grgoševića u Sesvetama. 2013. godine sam maturirao u VII. gimnaziji u Zagrebu nakon čega sam upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom cjelokupnog studiranja bio sam član studentskog pjevačkog zbora Lege Artis te sam 2017. godine u sklopu 100. obljetnice osnutka Medicinskog fakulteta u Zagrebu nagrađen posebnom Dekanovom nagradom za društveno korisni doprinos Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Sa zborom sam nastupao na brojnim događajima poput ZIMS-a, CROSS-a, raznih kongresa u sklopu i izvan fakulteta. Bio sam član pedijatrijske sekcije te sudjelovao u akcijama kroz koje smo uljepšavali i olakšavali boravak djeci u bolnicama. Uz studiranje sam se aktivno bavio glazbom i kroz crkveni zbor i bend, a 2017. godine za zimski broj Medicinara napisao sam tekst „Glazba na medicini“.