

# Neutropenia dorosłych jako istotny problem diagnostyczny

Neutropenia in adults – significant diagnostic issue

Paulina Stefaniuk<sup>1</sup>, Agnieszka Szymczyk<sup>2</sup>, Monika Podhorecka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

AUTOR DO KORESPONDENCJI:

Paulina Stefaniuk

Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Ul. Staszica 11, 20-081 Lublin

E-mail: paulastefaniuk@onet.pl

## STRESZCZENIE

### NEUTROPENIA DOROSŁYCH JAKO ISTOTNY PROBLEM DIAGNOSTYCZNY

**Wprowadzenie.** Neutropenię, zaburzenie dosyć często stwierdzane w morfologii krwi, definiuje się jako obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ $\mu$ l. Neutropenia może nie mieć znaczenia klinicznego, ale niekiedy świadczy o poważnych chorobach hematologicznych, zakaźnych czy reumatycznych. Zmniejszenie liczby neutrocytów poniżej 500/ $\mu$ l określane jest terminem agranulocytoza. Tak duże zubożenie organizmu pacjenta w neutrocyty upośledza odporność i predysponuje do infekcji bakteryjnych i grzybiczych, których następstwem może być zagrażająca życiu sepsa.

**Cel pracy.** W pracy przedstawiono możliwe przyczyny neutropenii wrodzonej i nabytej, ze szczególnym uwzględnieniem neutropenii polekowej, która może stanowić powikłanie stosowania wielu leków, także tych wydawanych bez recepty. W artykule podjęto także próbę odpowiedzi na pytanie jaką diagnostyką i leczeniem należy objąć pacjenta z neutropenią i agranulocytozą.

**Metodyka.** Praca powstała na podstawie analizy piśmiennictwa (przegląd publikacji wyszukiwarki PubMed).

**Wyniki.** Należy podkreślić, że dokładnie przeprowadzone badanie fizykalne oraz odpowiednie badania dodatkowe umożliwiają zdiagnozowanie choroby, będącej przyczyną neutropenii. Pozwala to na wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego, a w konsekwencji uniknięcie poważnych powikłań infekcyjnych.

## Słowa kluczowe:

neutropenia, neutrofile, agranulocytoza, gorączka neutropeniczna, neutropenia polekowa

## ABSTRACT

### NEUTROPENIA IN ADULTS – SIGNIFICANT DIAGNOSTIC ISSUE

**Introduction.** Neutropenia, a disorder quite commonly encountered in blood tests, is defined as a decrease in the absolute neutrophil count below 1500/ $\mu$ l. Neutropenia may not be clinically significant, whereas it sometimes indicates serious haematological, infectious or rheumatic diseases. The reduction of the number of neutrocytes below 500/ $\mu$ l is referred to as 'agranulocytosis'. Such decrease in neutrophil count impairs host defense and makes the patient more vulnerable to bacterial and fungal infections, which may lead to life-threatening sepsis.

**Aim.** This review presents the causes of congenital and acquired neutropenia, with particular attention to drug-induced neutropenia, which may occur due to the intake of the broad spectrum of drugs, including over-the-counter drugs. The article also attempts to answer the question of how the neutropenia and agranulocytosis should be diagnosed and treated.

**Methods.** The publication is based on the analysis of the literature (PubMed database).

**Results.** It has to be emphasized that a thorough physical examination and appropriate additional tests make it possible to diagnose a disease that causes neutropenia. This allows for the implementation of appropriate therapeutic procedures, and consequently, leads to avoidance of serious infections.

## Key words:

neutropenia, neutrophils, agranulocytosis, febrile neutropenia, drug-induced neutropenia

## WPROWADZENIE

Neutropenia, definiowana jako obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ $\mu$ l, jest stosunkowo częstym odchyleniem stwierdzanym w badaniu morfologii krwi. Bywa przejściowym zaburzeniem o wątpliwym znaczeniu klinicznym, ale może być również objawem świadczącym o poważnych chorobach hematologicznych, zakaźnych czy reumatycznych [1,2].

Granulocyty obojętnochłonne należą do grupy leukocytów i powstają z multipotencjalnych komórek macierzystych [3]. Są wraz z makrofagami zaliczane do komórek żernych. Stanowią „pierwszą linię obrony” organizmu przed patogenami. Dotarcie do ogniska zapalnego umożliwia im pseudopodia, dzięki którym neutrofil może się przemieszczać w reakcji na obecność czynników chemoaktywnych. Granulocyty są następnie aktywowane przez: IL-8 (interleukinę 8), chemokiny CXCL, G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) i nabywają właściwości cytotoksycznych, dzięki którym możliwa jest efektywna obrona organizmu przed drobnoustrojami. Prawidłowa liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi od 1500 do 8000/ $\mu$ l, co stanowi 60-80% leukocytów [4]. Normy te różnią się nieznacznie w zależności od laboratorium. Liczba neutrocytów zależy od wielu czynników fizjologicznych, dlatego w diagnostyce neutropenii duże znaczenie ma powtarzanie badania morfologii krwi, w celu uniknięcia wyników „przypadkowych”, związanych z porą dnia, poziomem stresu, wysiłkiem fizycznym czy obfitym posiłkiem.

Ciężkość neutropenii można w pewnym stopniu ocenić na podstawie liczby bezwzględnej neutrocytów. Zmniejszenie liczby neutrocytów poniżej 500/ $\mu$ l nazywane jest agranulocytozą. Upośledza ona odporność organizmu i predysponuje do ciężkich infekcji bakteryjnych i grzybiczych, stanowiących dla pacjenta zagrożenie życia [2].

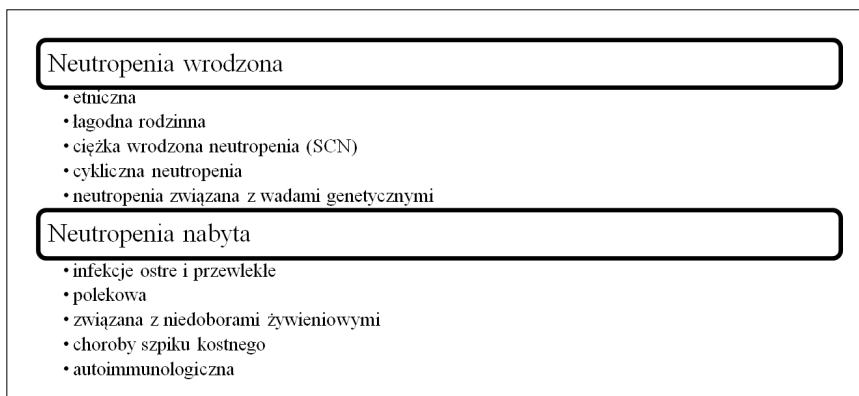
W literaturze przedmiotu dokonano wielu podziałów neutropenii, ale szczególne znaczenie ma podział na neutropenię pierwotną i wtórną. Neutropenia pierwotna wynika z dysfunkcji komórek progenitorowych oraz zaburzeń proliferacji i dojrzewania komórek w szpiku kostnym i jest przedmiotem zainteresowania przede wszystkim hematologów. Wtórna neutropenia jest zaburzeniem znacznie częstszym, spotykanym przez lekarzy różnych specjalności, a w jej przebiegu nie stwierdza się zmian w szpiku kostnym [1]. Neutropenię można również podzielić na ostrą i przewlekłą, przy czym granica czasowa na podstawie której można je rozróżnić to 3 tygodnie [5,2].

## CEL PRACY

W pracy przedstawiono możliwe przyczyny neutropenii wrodzonej i nabytej, ze szczególnym uwzględnieniem neutropenii polekowej, która może stanowić powikłanie stosowania wielu leków, także tych wydawanych bez recepty. W artykule podjęto także próbę odpowiedzi na pytanie jaką diagnostyką i leczeniem należy objąć pacjenta z neutropenią i agranulocytozą. Podkreślono rolę współpracy personelu medycznego, ze zwłaszcza lekarza i pielęgniarki, w opiece nad pacjentem z obniżoną liczbą granulocytów obojętnochłonnych.

## MATERIAŁ I METODYKA

Przeanalizowaliśmy najnowsze, wiarygodne publikacje naukowe, dostępne w bazie PubMed, po wprowadzeniu terminów wyszukiwania: „neutropenia”, „neutropenia in adults”, „drug-induced neutropenia”. Zakwalifikowane zostały abstrakty artykułów, które poruszały kliniczne aspekty neutropenii. Kwalifikacji abstraktów dokonywało



■ Ryc 1. Najczęstsze przyczyny neutropenii wrodzonej i nabytej [1,2,5,6].

niezależnie dwóch autorów, w razie różnicy zdań decyzję podejmował trzeci autor. Przeszukaliśmy także bibliografię i recenzje wyselekcjonowanych artykułów.

## Przyczyny neutropenii

Neutropenia może mieć wiele przyczyn, co znacząco utrudnia diagnostykę i objęcie pacjenta odpowiednim leczeniem. Przyczyny neutropenii wrodzonej i nabytej przedstawia ryc.1. [1,2,5,6].

### Neutropenia wrodzona

Gdy neutropenię stwierdza się u młodego pacjenta, u którego nie przeprowadzono nigdy wcześniej badania morfologii krwi, można podejrzewać neutropenię wrodzoną. Osoby mające korzenie w Afryce czy na Środkowym lub Bliskim Wschodzie są szczególnie predysponowane do wystąpienia etnicznej neutropenii, która nie ma znaczenia klinicznego. Ma ona prawdopodobnie związek z mutacją genu DARC (Duffy-Ag receptors for chemokines). Fenotyp Duffy ujemny chroni krwinki czerwone przed infekcją *Plasmodium vivax*, czynnikiem etiologicznym malarii. Nie jest do końca wyjaśnione, w jaki sposób fenotyp Duffy ujemny wpływa na zmniejszenie liczby neutrocytów [1,5]. Być może ekspresja genu DARC

(ACKR1 wg. HUGO Gene Nomenclature Committee) reguluje biodostępność cytokin i chemokin, a w konsekwencji wpływa na rozmieszczenie leukocytów w tkankach [7].

Wyróżnia się także łagodną rodzinną neutropenię, w której liczba neutrofilów wynosi zwykle ponad 1000/ $\mu$ l, co również nie grozi poważną infekcją [1].

Zespoły ciężkiej wrodzonej neutropenii (SCN) związane są w 50-60% z mutacją genu ELANE, kodującego elastazę neutrofilów lub rzadziej z mutacją genów HAX1, WAS, GF11, G6PC3, CSF3R. Etiologia ponad jednej trzeciej przypadków SCN jest niewyjaśniona [8]. Przyczyną tych wrodzonych zespołów jest zahamowanie wytwarzania neutrocytów w szpiku na etapie promielocytów. Rolą lekarza rodzinnego w opiece nad pacjentami chorymi na SCN jest zachowanie szczególnej czujności onkologicznej, zwłaszcza jeśli pacjent objęty jest leczeniem czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) [9].

Innym klinicznym zespołem związanym z mutacją genu ELANE jest cykliczna neutropenia (CyNE), charakteryzująca się nawracaniem neutropenii co 2 do 5 tygodni (zwykle co 21 dni). Okres czasu, który dzieli epizody neutropenii u pacjenta pozostaje stały [1]. Niekiedy spadkowi neutrocytów we krwi towarzyszą kliniczne objawy neutropenii. Neutropenia cykliczna bywa rozpoznawana po okresie dzieciństwa, zwłaszcza u młodych osób. Jeśli się ją podejrzewa należy ustalić ścisły grafik badań krwi: pacjent musi się im poddawać 2 razy w tygodniu przez 4 do 6 tygodni [1,10].

Neutropenia może także towarzyszyć wadom wrodzonym i jest wtedy diagnozowana w dzieciństwie [1].

### Neutropenia nabyta

Znacznie częściej w praktyce lekarskiej można zetknąć się z neutropenią nabytą.

### Neutropenia w infekcjach

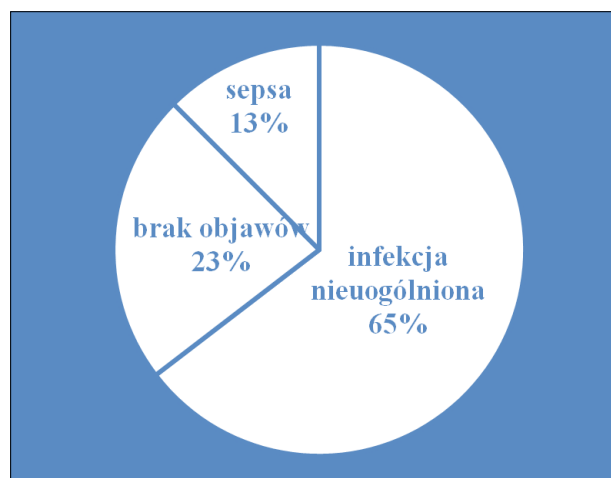
Przyczyną neutropenii nabytej, spowodowanej infekcją są przede wszystkim zakażenia wirusowe m.in. ospa wietrzna, świnka, różyczka, grypa, zakażenie Parvovirus, ale obniżenie liczby granulocytów występuje też w chorobach wywołanych przez bakterie np. ricketzjozach, brucellozie czy zakażeniu Mycoplasma. Malaria także przebiega z neutropenią. [1,6]. Neutropenia typowo rozwija się w pierwszych dniach choroby, trwa od 3 do 7 dni i zwykle nie jest groźna dla zdrowia i życia pacjenta. Jeśli obniżenie liczby granulocytów trwa dłużej, można podejrzewać zakażenia przewlekłe np. EBV, CMV, HIV, hepatitis. Każdy chory z przewlekłą neutropenią powinien poddać się badaniu w kierunku zakażenia wirusem HIV oraz WZW B i WZW C. W sepsie niemal każda infekcja może skutkować neutropenią. Neutropenia w sepsie jest czynnikiem złego rokowania [1].

### Neutropenia polekowa

Zmniejszenie liczby granulocytów może stanowić efekt uboczny stosowanych leków, należących do różnych grup i wywierających różne efekty farmakologiczne. Mechanizm powstawania neutropenii polekowej nie jest do

końca jasny. Postuluje się udział czynnika immunologicznego, a także bezpośrednie toksyczne oddziaływanie leków na szpik. [11].

Według Berlin Case-Control Surveillance Study (FAKOS), badaniu przeprowadzonym w 2000 roku na populacji liczącej 2,8 miliona mieszkańców, lekami najczęściej wywołującymi agranulocytozę są: metamizol, sulfasalazyna, tiamazol, klozapina, karbamazepina, ale także penicyliny, cefalosporyny, trimetoprim-sulfametoksazol, ibuprofen, paracetamol. Agranulocytoza częściej dotyka kobiet (64,6%) niż mężczyzn (35,4%). Średni wiek zachorowania to 52 lata. Średnia ilość neutrofilów u chorych to 200/ $\mu$ l, co określane jest jako bardzo ciężka neutropenia [1,6]. Najczęstszą konsekwencją agranulocytozy w badaniu była infekcja nieuogólniona (64,6%), rzadziej nie wystąpiły żadne objawy (22,9%). Sepsa wystąpiła u 12,5% chorych z agranulocytozą [11]. Wyniki badania przedstawiono na ryc. 2. [11].



Ryc 2. Konsekwencje agranulocytozy w badaniu Berlin Case-Control Surveillance Study (FAKOS) [6].

Na przestrzeni 30 lat w Japonii przeprowadzono badanie 754 przypadków agranulocytozy stanowiącej objaw niepożądanego stosowania leków przeciwtarczycowych. Tiamazol jest jednym z leków wiodących prym wśród przyczyn polekowej agranulocytozy. W badaniu stwierdzono, że u 84,5% pacjentów agranulocytoza rozwinęła się w pierwszych 3 miesiącach spożywania leku. Zachorowało więcej kobiet (619) niż u mężczyzn (98). Szczególnie narażeni okazali się pacjenci starsi. U niektórych pacjentów agranulocytoza rozwinęła się nagle, u innych liczba granulocytów stopniowo spadała. Doniesiono o 30 śmiertelnych przypadkach [12].

Przedstawione badania dowodzą, jak istotny jest wywiad dotyczący przyjmowanych leków w przypadku obniżonej liczby neutrocytów. Niezaprzestanie stosowania leków powodujących agranulocytozę może doprowadzić do śmierci pacjenta. W przypadku choroby infekcyjnej przebiegającej z gorączką u pacjentów przyjmujących leki mogące powodować spadek liczby neutrocytów, w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę agranulocytozę. Pacjent powinien być uprzedzony przez specjalistę wypisującego lek, po którym może wystąpić takie powikłanie, że w przypadku podwyższonej ciepłoty ciała,

objawów anginy czy zmian w jamie ustnej, powinien udać się jak najszybciej do lekarza. Podejrzenie gorączki neutropenicznej skłania do pilnego wykonania badania krwi w celu zweryfikowania diagnozy i ewentualnego natychmiastowego podjęcia leczenia.

Trwa dyskusja, czy należy kierować na kontrolne badania morfologii krwi bezobjawowych pacjentów przyjmujących leki, których działaniem niepożądanym może być agranulocytoza. W Polsce w przypadku leków przeciwtarczycowych jest to niezalecane ze względu na to, że wiele przypadków agranulocytozy ujawnia się nagle [4]. W literaturze doniesiono o przypadku pacjenta, który rozwinął agranulocytozę ciągu zaledwie jednego dnia od morfologii krwi, w której liczba neutrocytów mieściła się w granicach normy [12]. Jednak opisywano także sytuacje, w których neutropenia pogłębiała się stopniowo, na przestrzeni tygodni, dlatego niektórzy klinicyści w Polsce zalecają swoim pacjentom wykonywanie morfologii krwi regularnie w trakcie leczenia tiamazolem. W Japonii zaleca się wykonywanie takich badań raz na 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące leczenia tiamazolem. W Niemczech leczenie klozapiną prowadzi się pod specjalnym nadzorem. Lek może być przepisany tylko wtedy, jeśli lekarz wypisujący receptę zobowiąże się do stałego monitorowania morfologii krwi pacjenta [11].

### **Neutropenia podczas chemioterapii**

Podczas chemioterapii należy się spodziewać wystąpienia u pacjenta neutropenii o różnym stopniu nasilenia, od najczęstszej, łagodnej neutropenii, której nie towarzyszą żadne objawy kliniczne, aż do zagrażającej życiu gorączki neutropenicznej. Według klasyfikacji CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) gorączka neutropeniczna u osób podczas leczenia chemioterapeutykami może wystąpić już przy liczbie neutrocytów mniejszej niż 1000/ $\mu$ l, co odpowiada III stopniowi w tej skali [13].

Ryzyko wystąpienia agranulocytozy podczas CTH jest różne i zależy między innymi od: rodzaju chemioterapii (największym, ponad 20 – procentowym ryzykiem obciążone są schematy: TAC, AT, DCF, BEACOPP, DHAP, ESHAP, ICE, VeIP, MAID, Topotecan), linii leczenia (największe ryzyko występuje podczas pierwszego cyklu CTH), wieku, liczby punktów w skali ECOG, chorób współistniejących i stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. U pacjentów z grupy ryzyka należy rozważyć profilaktykę pierwotną, polegającą na stosowaniu G-CSF w trakcie chemioterapii [14].

### **Neutropenia niedoborowa**

Rzadką przyczyną neutropenii jest niedobór kwasu foliowego, witaminy B12, miedzi czy anorexia nerviosa. Zwykle schorzeniom tym towarzyszą też inne zaburzenia w obrazie krwi [2].

### **Neutropenia autoimmunologiczna**

Neutropenia autoimmunologiczna może być izolowanym zaburzeniem bądź stanowić objaw systemowych chorób z autoagresji, takich jak toczeń rumieniowaty układowy czy reumatoidalne zapalenie stawów. Pierwotna

autoimmunologiczna neutropenia może występować w okresie noworodkowy (zwykle mija w ciągu 6 tygodni) oraz niemowlęcym, (cofa się samoistnie w ciągu 2 lat) [1].

Autoimmunologiczna neutropenia dorosłych jest często utożsamiana z neutropenią idiopatyczną (CIN: chronic idiopathic neutropenia), ze względu na trudności w potwierdzeniu neutropenii autoimmunologicznej w badaniach laboratoryjnych [2]. Neutropenię autoimmunologiczną potwierdza się testami serologicznymi, wykrywającymi przeciwciała przeciwko neutrofilom. Najszerszej stosowanymi testami są: test aglutynacji granulocytów (GAT) oraz test immunofluorescencyjny (GIFT) [5]. Zasadniczą wadą tych metod jest ich niska czułość, dlatego zdarza się, że badanie trzeba powtarzać wielokrotnie, zanim uzyska się wiarygodny wynik [6]. Neutropenia autoimmunologiczna/idiopatyczna jest dość częsta u dorosłych kobiet [2].

Wtórna autoimmunologiczna neutropenia występuje u dorosłych w przebiegu chorób autoimmunologicznych i może stanowić ich pierwszy objaw. Niemal 50% pacjentów chorych na SLE wykazuje neutropenię, która nie powoduje zazwyczaj następstw klinicznych. W chorobie Felty występuje triada objawów: reumatoidalne zapalenie stawów, splenomegalia i neutropenia. Efektywne leczenie RZS prowadzi zwykle do ustąpienia objawów neutropenii [1].

### **Neutropenia w chorobach hematologicznych**

Chorobą, która tak jak choroba Felty, współistnieje nierzadko z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest białaczka limfocytowa z dużych ziarnistych limfocytów T (LGL) [1]. Podejrzewa się ją u pacjentów starszych, często obciążonych chorobami autoimmunologicznymi (np. wspomniane RZS [6]), z dużego stopnia neutropenią, która dość dobrze odpowiada na leczenie metotrexatem i cyklofosfamidem [1]. W badaniu podmiotowym często stwierdza się limfadenopatię, hepatosplenomegalię [2,15], a w morfologii krwi neutropenię, małopłytkowość i niedokrwistość [15]. Rozpoznanie potwierdza klonalny rozrost LGL z markerami limfocytów T (w 85%) lub NK [2,15]. Aby postawić rozpoznanie, komórki białaczkowe z obfitą, azurochłoną cytoplazmą muszą być obecne we krwi przez ponad 6 miesięcy [16].

Istnieje też szereg innych chorób hematologicznych, w których badanie morfologii krwi ujawnia neutropenię. Są to przede wszystkim: zespoły mielodysplastyczne, ostre białaczki, białaczka włochatokomórkowa, anemia aplastyczna, przewlekła białaczka limfocytowa, nocna napadowa hemoglobinuria czy przerzuty guzów litych do szpiku kostnego [6, 17]. Dla zdiagnozowania wymienionych jednostek chorobowych znaczenie ma przede wszystkim biopsja szpiku [6].

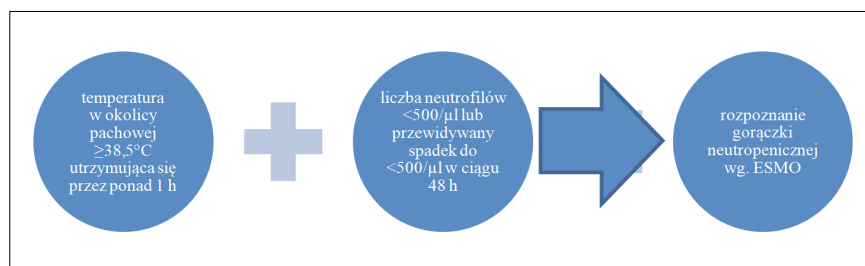
### **Diagnostyka przyczyn neutropenii**

Mnogość przyczyn neutropenii utrudnia postawienie właściwej diagnozy, która ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego. W gabinecie lekarza pierwszego kontaktu następuje wstępny „triage” pacjentów na tych, którzy wymagają natychmiastowej pomocy; na pacjentów, u których neutropenia ma prawdopodobnie znaczenie jako objaw

innych chorób i na pacjentów, którzy rozwinęli łagodną, niewymagającą leczenia neutropenię np. podczas infekcji wirusowej. Następstwa nierozpoznanej, zbagatelizowanej bądź niewłaściwie leczonej neutropenii mogą być poważne.

### Pacjent wymagający natychmiastowej interwencji

Podstawowym pytaniem na które należy sobie odpowiedzieć w przypadku pacjenta z neutropenią jest: „czy pacjent wymaga pilnej interwencji?”. Do natychmiastowego działania skłania podejrzenie gorączki neutropenicznej. Aby ją rozpoznać muszą zostać spełnione następujące kryteria wg. ESMO (European Society for Medical Oncology): temperatura w okolicy pachowej  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  utrzymująca się przez ponad 1 h oraz liczba neutrofilów  $< 500/\mu\text{l}$  lub przewidywany spadek do  $< 500/\mu\text{l}$  w ciągu 48 h [18] (ryc. 3). Ryzyko powikłań i zgonu określa skala MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer). Bezwzględnie należy zastosować antybiotykoterapię szerokospektralną, której schemat określa się na podstawie ryzyka w skali MASCC. Skalę MASCC przedstawia Tab. 1 [18]. Pacjent małego ryzyka może być leczony ambulatoryjnie, pacjent dużego ryzyka wymaga bezwzględnie hospitalizacji i dożylnego podania antybiotyków. Należy pobrać krew do badania mikrobiologicznego co najmniej dwukrotnie, najlepiej w ciągu 30 minut od wystąpienia gorączki [18] oraz odstawić wszystkie leki, które nie są niezbędne dla zachowania funkcji życiowych. Każda neutropenia u osób dorosłych powinna być traktowana jako spowodowana lekami do czasu udowodnienia innej, bardziej prawdopodobnej przyczyny [6].



■ Ryc 3. Rozpoznanie gorączki neutropenicznej według European Society for Medical Oncology, [17].

■ Tab. 1. Skala oceny ryzyka gorączki neutropenicznej wg. MASCC [18].

Cecha	Punkty
Objawy kliniczne nowotworu lub schorzeń współistniejących	
• brak lub niewielkie	5
• umiarkowane	3
Skurczowe ciśnienie tętnicze $> 90$ mmHg	5
Brak POChP	4
Nowotwór inny niż hematologiczny lub hematologiczny bez wcześniejszego zakażenia grzybiczego	4
Brak cech odwodnienia	3
Wystąpienie objawów poza szpitalem	3
Wiek $< 60$ lat	2

POChP: przewlekła obturacyjna choroba płuc.

### Pacjent z neutropenią rzędu 500-1500/ $\mu\text{l}$

W przypadku stwierdzenia liczby granulocytów w granicach 1000-1500/ $\mu\text{l}$  organizm nie jest zagrożony zwiększonym ryzykiem infekcji, jednak należy rozpocząć poszukiwanie przyczyny neutropenii. Należy kontrolować morfologię krwi co miesiąc przez okres 3 miesięcy i obserwować czy liczba granulocytów spada, rośnie czy utrzymuje się na jednakowym poziomie. Jeśli liczba neutrocytów się nie zmniejsza, a pacjent nie wykazuje niepokojących objawów w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, można przypuszczać, że zmniejszona liczba neutrocytów u tego pacjenta stanowi wariant normy.

Bardziej niepokojące jest obniżenie liczby neutrocytów poniżej 1000/ $\mu\text{l}$ . Należy wówczas wdrożyć pogłębioną diagnostykę, mimo braku objawów infekcji [2].

### Wywiad u pacjenta z neutropenią

Kluczowy w rozpoznaniu przyczyny neutropenii jest sumiennie przeprowadzony wywiad. Należy zebrać dokładne informacje o poprzednich badaniach krwi. Jeśli pacjent nigdy wcześniej ich nie wykonywał można podejrzewać neutropenię wrodzoną. Tę diagnozę potwierdza stwierdzenie obniżonej liczby neutrocytów u członków rodziny [1]. Przy podejrzeniu neutropenii etnicznej należy zebrać wywiad dotyczący pochodzenia pacjenta. Pobytu w szpitalu, operacje, przetoczenia krwi, ryzykowne zachowania seksualne czy narkomania mogą sugerować zakażenie HBV, HCV, a także HIV. Należy uważnie przyjrzeć się stosowanym przez pacjenta lekom, na wypadek gdyby to one były przyczyną neutropenii. Warto zwrócić uwagę na dolegliwości sugerujące choroby układowe (np. RZS czy SLE), infekcyjne oraz nowotworowe.

### Objawy neutropenii

Neutropenia objawia się niekiedy nawracającymi infekcjami, m.in: zapaleniem zatok (zwłaszcza bakteryjnym z obecnością ropnej wydzieliny z nosa i gorączką), zapaleniem płuc, zapaleniem ucha środkowego, stomatitis, zakażeniami skóry

i tkanek miękkich [1,19]. W badaniu przedmiotowym należy szukać objawów infekcji. Szczególnie starannie należy obejrzeć jamę ustną, pod kątem obecności owrzodzeń, przypominających afte. Mogą być one różnie usytuowane w jamie ustnej, także na podniebieniu i języku. Zmiany w jamie ustnej często prowadzą do wczesnej utraty uzębienia [19].

### Badania dodatkowe

U pacjenta z neutropenią należy zaplanować kilkukrotne badania morfologii krwi z rozmazem ręcznym, badania podstawowych parametrów funkcji wątroby i nerek oraz test w kierunku zakażenia wirusem HIV [1]. Inne badania zależą od obrazu klinicznego i obejmują m.in. biopsję szpiku, na podstawie której stwierdza się, czy neutropenia ma charakter pierwotny czy wtórny [6]. W przypadkach łagodnej neutropenii badanie szpiku

można zastąpić testem z prednizonem. Po wykonaniu morfologii krwi podaje się pacjentowi 1-2mg/kg prednizonu doustnie i powtarza się morfologię po 4-6 godzinach. Co najmniej dwukrotny wzrost liczby neutrofilów wskazuje na istnienie odpowiedniej rezerwy szpikowej i wyklucza neutropenię pierwotną. [2]. W przypadku gdy test sugeruje istnienie zmniejszonej rezerwy, należy skierować pacjenta na biopsję szpiku. W przypadku podejrzenia neutropenii z autoagresji oznacza się przeciwciała przeciwneutrofilowe. Inne badania mogące okazać się użyteczne przy stawianiu diagnozy to: oznaczanie B12, miedzi, kwasu foliowego, przeciwciała: ANA (przeciwciała przeciwjądrowe), RF (czynnik reumatoidalny), ACPA (przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi), markerów zapalenia. Poszukuje się także infekcji [1].

### Leczenie neutropenii

Nie każda neutropenia wymaga leczenia, np. neutropenia w przypadku większości chorób wirusowych jest samoograniczająca się. Należy leczyć chorobę podstawową i ewentualnie zlecić pacjentowi kontrolne badania morfologii krwi. Gdy podejrzewa się chorobę reumatologiczną/hematologiczną/zakaźną należy skierować pacjenta do specjalisty z wynikami dotychczasowych badań. W zapobieganiu zakażeniom znaczenie ma higiena i unikanie kontaktu z drobnoustrojami. Zazwyczaj nie należy izolować pacjenta od świata zewnętrznego, gdyż jest to nie tylko niewygodne, ale również nieskuteczne. Źródłem zakażeń w neutropenii jest zazwyczaj flora endogenna pacjenta. Należy wdrożyć proste, stosowane od dawna metody zapobieganie zakażeniom np. unikanie tłumów, mycie rąk mydłem i wodą [1]. Wskazana jest szczególna dbałość o higienę jamy ustnej. Zabiegi dentystyczne powinny być przeprowadzane pod osłoną antybiotykową oraz sterydową. Można zalecić płukanie jamy ustnej 0,2% roztworem chlorheksydyny dwa razy dziennie [19]. W przypadku zakażenia należy natychmiast wdrożyć antybiotykoterapię oraz leczenie preparatami przeciwrzybicznymi. W neutropenii autoimmunologicznej wskazane są sterydy, mimo, że wywołują one niewielki efekt na wzrost liczby neurocytów [6].

W ciężkich przypadkach neutropenii stosuje się leczenie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Terapię rozpoczyna się od niskiej dawki, następnie stosuje się najmniejsze skuteczne dawki. U większości pacjentów wzrost liczby neutrocytów do 1000/ $\mu$ l jest zupełnie wystarczający. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: ból głowy, bóle kostne i objawy rzekomogrypowe. Zauważono, że u chorych na SCN, zwłaszcza leczonych większymi dawkami G-CSF, rośnie ryzyko nowotworów hematologicznych. W niektórych badaniach sugeruje się, że pewne mutacje genu ELANE w SCN bardziej niż inne predysponują do AML. [20,21]. Czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) jest niekiedy stosowany u pacjentów z rzadką mutacją G-CSF [2,6,18]. Przeszczep komórek macierzystych szpiku jest wskazany u pacjentów z ciężką wrodzoną neutropenią, która wymaga stosowania większych dawek G-CSF albo u pacjentów z dużym ryzykiem transformacji do AML lub MDS [6].

### Rokowanie

Rokowanie w neutropenii zależy od jej przyczyny. W agranulocytocie rokowanie można ustalić przy pomocy skali MASCC (patrz: Tab. 1.) U chorych z niskim ryzykiem (MASCC co najmniej 21 punktów) ryzyko zgonu wynosi 1%. U chorych z poniżej 21 punktami w MASCC ryzyko to rośnie do 14% [18].

Trwają dyskusje czy przebyta ciężka neutropenia ma wpływ na dalsze życie i zdrowie pacjenta. Badania sugerują, że pacjent z przebyłą ciężką neutropenią może mieć zwiększone ryzyko zapadnięcia na nowotwór hematologiczny. Tacy pacjenci powinni znajdować się pod stałą obserwacją specjalisty hematologa [6].

### PODSUMOWANIE

Dokładnie przeprowadzone badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz starannie zaplanowane badania dodatkowe pozwolą na trafne zdiagnozowanie choroby, będącej przyczyną neutropenii, wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego oraz uniknięcie poważnych powikłań infekcyjnych. Należy podkreślić kluczową rolę opieki pielęgniarskiej w postępowaniu z pacjentem z neutropenią. Personel pielęgniarski ma za zadanie działać wielokierunkowo, w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa zakażenia u pacjenta. O ile izolacja nie jest zwykle bezwzględnie konieczna, to z pewnością należy: zachować wysokie standardy czystości w pomieszczeniach, pamiętać o myciu i odkażaniu rąk przed i po kontakcie z pacjentem; dbać o higienę ciała, a w szczególności jamy ustnej chorego. Niektórzy autorzy sugerują, że w celu ochrony przed zakażeniem układu pokarmowego, powinno się wdrożyć specjalną dietę, pozbawioną niepasteryzowanego mleka i tzw. dań gotowych (odgrzewanych). Personel powinien być wyczulony na wszelkie objawy infekcji u pacjenta. Należy regularnie sprawdzać stan ogólny pacjenta, mierzyć temperaturę ciała, badać skórę i błony śluzowe w poszukiwaniu objawów zakażenia, a także raz dziennie pobierać krew na badanie morfologii. Sugeruje się, że obwodowe wkłucia dożylnie muszą być zmieniane co 72 h, a z cewników centralnych należy regularnie pobierać krew na badanie mikrobiologiczne. Do pielęgniarki należy też edukacja pacjenta i odwiedzających w zakresie przestrzegania standardów higienicznych. Chorzy na choroby zakaźne, choćby niegroźne dla ludzi immunokompetentnych „przeziębienia”, nie mogą mieć kontaktu z pacjentem. Osoby szczepieniu preparatem atenuowanym bądź żywym nie powinny odwiedzać pacjenta w ciągu 2 dni od zaszczepienia. Pielęgniarka ma za zadanie pouczyć rodzinę o zakazie przynoszenia kwiatów czy roślin doniczkowych, które mogą być miejscem bytowania oportunistycznych bakterii i grzybów [22].

Mimo postępu, jaki dokonał się w ostatnich kilkudziesięciu latach w naukach medycznych, wiele przypadków neutropenii nadal pozostaje niewyjaśniona. Problem neutropenii podczas chemioterapii stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej onkologii i onkohematologii. Zrozumienie mechanizmów powstawania tego zaburzenia ułatwi leczenie i opiekę nad pacjentami z neutropenią i umożliwi skuteczniejsze zapobieganie temu groźnemu powikłaniu leczenia przeciwnowotworowego.

## PÍSMIENICTWO

- Gibson Ch, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. 2014; 124 (8):1251-1258.
- Newburger P, Dale D. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol*. 2013; 50 (3): 198-206.
- Gołęb J., Jakóbskiak M. Rozpoznanie drobnoustrojów przez nieswoiste mechanizmy odporności. [w:] Gołęb J, Jakóbskiak M, Lasek W i wsp., red. *Immunologia*. Nowe wydanie. Warszawa: PWN; 2014, s.234-235.
- Kabata J, Hellman A. Choroby układu krwiotwórczego. Badania laboratoryjne i morfologiczne, [w:] Gajewski P, Interna Szczekliak. *Podręcznik chorób wewnętrznych 2014*. Medycyna Praktyczna. Kraków; 2014, s. 1578-1579.
- Boxer L. How to approach neutropenia. *ASH Education Book*. 2012; (1): 174-182.
- Palmlad J, Nilson Ch, Hoglund P, et al. How we diagnose and treat neutropenia in adults. *Expert Rev. Hematol*. 2016; 9 (5):479-487.
- <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACKR1>, dostęp: 10.08.2017.
- Vandenbergh P, Beel K. Severe congenital neutropenia, a genetically heterogenous disease group with an increased risk of AML/MDS. *Pediatr Rep*. 2011; 3 (2):e9.
- Rosenberg P, Alter B, Bolyard A. Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006; 107 (12):4628-4635.
- Mansoor M, Khan M. A case of Cyclic Neutropenia in adults. *J Pak Med Assoc*. 2012; 62 (3):289-290.
- Huber M, Andersohn F, Bonder E, et al. Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70 (3):339-345.
- Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis Over 30 Years in Japan. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70 (3):339-345.
- Zhong X, Lim EA, Hershman DL, et al. Identifying Severe Adverse Event Clusters Using the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events. *J Oncol Pract*. 2016;12 (3): 245-246.
- Potemski P. Neutropenia, [w:] Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013. Gdańsk: Via Medica; 2013, s. 537-547
- Kos-Zakrzewska K, Konopka L. Białaczka limfocytowa z dużych ziarnistych limfocytów T. *Onkologia Polska*. 2009; 12 (2):65-69.
- Robak T. Rzadsze przewlekłe białaczki limfoidalne. *Acta Haematologica Polonica*. 2011; 42 (3): 343-355.
- Lustberg M. Management of Neutropenia in Cancer Patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012; 12(10): 825-826.
- Hus M. Leczenie wspomagające w chorobach hematologicznych. [w:] Dmoszyńska A, Robak T, Hus I. *Podstawy hematologii*. Lublin: Czelej; 2015, s.414-422.
- Ebru R, Yalcinkaya-Erdemci Z, Burcak Cehreli S. Oral findings and clinical implications of patients with congenital neutropenia: a literature review. *Turk J. Pediatr*. 2013; 55 (3): 241-245.
- Rosenberg P, Zeidler C, Bolyard A, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol*. 2010; 150 (2):196-199.
- Rosenberg P, Alter B, Bolyard A, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006; 107 (12): 4628-4635.
- Coughlan M, Healy C. Nursing care, education and support for patients with neutropenia. *Nursing standard*. 2008; 46 (22): 35-41.

Praca przyjęta do druku: 07.09.2017

Praca zaakceptowana do druku: 25.01.2018