

Dr Deniz YILMAZ KARAPINAR  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı  
İZMİR

# Nötropenik Hastada Ayırıcı Tanı

# Nötropeni

Mutlak nötrofil sayısı < 1500/ mm<sup>3</sup>

	Mutlak nötrofil sayısı /mm <sup>3</sup>
Hafif	1000-1500
Orta	500-1000
Ağır	<500
Çok Ağır	<200

Kronik > Altı ay

# Nötropeni

## Nötrofillerin yerleşimi

- Kemik iliği
- Damar endoteli
- Periferik kan

## Nötropeni oluşum mekanizması

- Kemik iliği yapım yetersiz/ bzk
- Periferik yıkım artışı
- Sekestrasyon

# Nötropeni

- Çocukluk çağında çoğunlukla geçici
- En sıklıkla inf, özellikle viral inf bağlı olarak gelişir.
- Genellikle ağır değildir (MNS>200/ mm<sup>3</sup>)
- 5-7 gün içerisinde geri döner
- Nadiren 2-3 haftaya kadar uzayabilir
- Yıkımda direk etki/ immun mekanizmalar rol alabilir

# Mutlaka sor !

- Öykü/ Öz ve soygeçmiş
  - İlaç kullanımı/ toksin maruziyeti
  - Aktif infeksiyon tablosu
  - Geçirilen inf, sıklık, çeşit ve tedavileri
  - Akraba evliliği
  - Ailede benzer klinik/ lab özellikleri olan birey,
  - AML/ MDS tanılı birey
  - İnf ile kaybedilmiş bebek,
- Daha öncesine ait normal MNS var mı?
- Anne ve baba MNS?

# İnfeksiyonları tanımla

- Tekrarlayan ÜSYE, AOM
- Stomatit, gingivit, sellülit sık
- Yaygın ülsere, nekrotik lezyonlar
- Omfalit, perirektal abse,
- Pnömoni, bakteriyemi, sepsis
- Antibiyotik kullanım gerekliliği
- Hastane/ Yoğum bakım yatışı

# Aftöz Stomatit/ Periodontit/ Diş kaybı



# Abse/ cilt infeksiyonları/ nekroz



İnfeksiyon etkenleri genellikle Stafilokok,  
streptokok,pseudomonas, peptostreptokok, mantar

MNS klinik ağırlıkla ters orantılı

Ağır nötropeni geçici / kalıcı olabilir

Yakın izlem



# Nötropeni, İnfeksiyon Eğilimi

Sadece nötrofil sayısı ile ilişkili değil

- Nötropeni gelişme hızı
- Nötropenin süresi
- Kemik iliği üretim yetisi
- Mutlak monosit sayısı
- Fagositlerin işlevsel durumu
- Diğer immun sistem bütünlüğü

# Edinsel Nötropeniler

- İnfeksiyon ilişkili nötropeni
- Postinfeksiyöz nötropeni
- İlaç ilişkili nötropeni
- Kompleman aktivasyonu ile ilişkili nötropeni (Hemodiyaliz, lökoferez, ARDS)
- İmmun nötropeniler
- Kronik idiyomatik nötropeniler
- Hipersplenizm
- Vit B12, folik asit eksikliği,
- Cu entoksikasyonu
- Ki etkileyen hastalıklar (AA, MDS, Lösemi, )

Hemogram  
PY, Retikülosit  
Vit B12, Folik asit,  
Cu, KcFT, BFT,  
LDH, ürik asit  
Ki aspirasyonu,  
biyopsi

Fizik Bakıda  
Ateş  
HSM, LAM,  
Nörolojik  
bulgular,

# İmmun Nötropeniler

Yapım kusuru yok, kemik iliği çok aktif,  
periferde nötrofil yıkımı artmış

- İsoimmün neonatal nötropeniler
- Alloimmün neonatal nötropeniler
- Otoimmün Nötropeniler
  - Primer
  - Sekonder

# Neonatal Alloimmün Nötropeni

- Rh hemolitik hastalık eşdeğeri bir mekanizmayla oluşur
  - Fetüste paternal nötrofil ag....
  - Annede sensitizasyon...
  - IgG yapıda ab..... Fetüs.... C aktivasyonu

1/500 canlı doğum, ilk gebeliklerde 1/40

HNA-1a, HNA-1b ve HNA-2a en sık sorumlu ag

HNA-1c (-SH ) da sorumlu olabilir

Tanı: Anne serumunda granülosit aglütinasyonun gösterilmesi

Nötropeni genellikle ağırdır

ANC 8 haftaya dek normale döner, bazen 7 aya dek uzar

- Bakteriyel inf kontrolü, Antibiyotik
- IVIG
- GCSF

# Neonatal İsoimmün Nötropeni

- Otoimmün hastalığı bulunan anne
- Anne ile ortak antijenlere sahip çocuk
- Otoantikörlerin transplasental geçişi
  
- Geçici bir nötropeni
- Genellikle semptom olmaz
- Birkaç hafta ay içinde nötropeni düzelir

# Primer Otoimmün Nötropeniler

Polimorfik human nötrofil antijenlerine karşı kişinin kendisinin oluşturduğu antikorlar aracılığı ile gelişen periferik nötrofil yıkımı

- Çocukluk çağı benign nötropenisi
- İnfantil dönem hastalığı
  - Tanı yaşı ort: 8 ay,
  - %80 hasta, 5-15 ay
- Nadir de olsa erişkinlerde de görülür
- Görülme sıklığı: 1/ 100 000 (ilk 10 yılda)
- K/E: 1.17

# Primer Otoimmün Nötropeni

## İnfeksiyonlar

- %80 hafif infeksiyonlar, (cilt inf, OM, ÜSYE)
- %12 ağır inf (pnömoni, menenjit, sepsis)

## Asemptomatik başlangıç dönemi

- İnfeksiyonlar ağır değil
- Kendini sınırlar
- Benign gidiş gösterir
- %95, 7-24 ayda spontan remisyon

# Primer Otoimmün Nötropeni

Hemogram bulguları:

- %70, MNS < 500/mm<sup>3</sup>
- %7 >1000/mm<sup>3</sup>
  
- %30 hastada Monosit >1000/mm<sup>3</sup>
- İnfeksiyonla geçici normal ANC

Kemik iliği bulguları:

Bulgu	
Sellülarite: Normal/Artmış	% 98
Matürasyon duraklaması (Miyelosit/metamiyelosit aşamasından sonra)	% 53



# Primer Otoimmün Nötropeni

Tedavi ve Prognoz:

- Klinik iyi gidişli, kendini sınırlar  
Çoğu olguda herhangi bir tedavi gerekmez,  
enfeksiyonların varlığında antibiyotik kullanımı  
yeterli.
- Profilaktik antibiyotik kullanımı (TMP-SMX)  
olgularında değerlendirilmeli
- Ciddi enfeksiyon geçiren, cerrahi girişim planlanan  
olgularda nötropeni düzeltilmesi için G-CSF  
kullanımı önerilir
- Kortikosteroidler
- IVIG

# Sekonder Otoimmün Nötropeni

- **ALPS**  
Splenomegali, LAM, OİHA, ↑Ferritin, ↑Vit B12,  
Hipergammaglobulinemi, DNTCell↑, Fas FasLigand defekti
- **CVID**  
IgG,A,M ↓, Oİ hastalıklar
- **Evans Sendromu**  
Oİ anemi, trombositopeni, Nötropeni
- **SLE**
- **Antifosfolipid antikor sendromu**  
DVT, Antikardiyolipin ab, Antifosfolipid ab, PLT↓

# Sekonder Otoimmün Nötropeni

- Sistemik otoimmün hastalık:  
*Primer Bilier Siroz, Sjögren sendromu, SS, SLE, RA*
- Enfeksiyon hastalıkları:  
*H. Pylori, HIV, Parvovirüs B19*
- Tümörler:  
*Willms tm, Hodgkin Hastalığı*
- Nörolojik:  
*MS*
- Transplantasyon:  
*HSCT, Böbrek, Karaciğer*
- İlaçlar:  
*Fludarabin, Propiltiourasil, Rituximab*

# Sekonder Otoimmün Nötropeni

## Primer Otoimmün Nötropeniden farklı

- Anti HNA nötropeni nedenlerinden sadece biridir  
(*Ki hipoplazisi, öncül hücrelerin apoptozu, periferik sekestrasyon*)
- Oto antikörlerin vücuttaki hedefi net değildir, pek çok organ etkilenebilir
- Eşlik eden trombositopeni, hemolitik anemi de vardır
- Nötropeni olmasa da fagositoz defektleri vardır
- Sitopeninin tedavisinde altta yatan hastalığın tedavisi gerekir

# Doğumsal nötropeniler

- Siklik Nötropeni
- Ağır Konjenital Nötropeni  
(Kostmann Hastalığı)
- Shwachman Diamond Sendromu
- Diskeratozis Konjenita
- Retiküler disgenezi
- Glikojen Depo Tip1b
- Kıkırdak Saç Hipoplazisi

Mutant gen		Klinik/ Laboratuvar
<b>1. Ağır Konjenital Nötropeni</b>		
...ELANE/ELA2 eksikliği	ELANE/ELA2	UPR aktivasyonu, ↑myeloid hücre apoptozu
...HAX-1	HAX-1	Mitokondri membran potansiyel inst, myeloid hücre
...GFI-1	GFI1	Nötrofil farklılaşmada bozulma, lenfoid imm yetm
...X bağlı	WAS (aktivasyon)	Defektif mitoz, ↑apoptoz
...G6PC3	G6PC3	UPR akt, ↑myeloid hücre apoptozu, kalp/ ürogenital
...GSD Tip1b	SLC37A4	Glikojenezis, ağır konjenital nötropeni
<b>2. Hipopigmentasyon ile birlikte Ağır Konjenital Nötropeni</b>		
..Chediak Higashi	LYST/CHS1	Geniş lizozomlar, nörolojik fenotip, makrofaj aktivasyon
..Griscelli sendromu, tip2	RAB27A	Defektif sitotoksiste, makrofaj aktivasyon sendromu
..Hermansky Pudlak, tip2	AP3B1	Defektif sitotoksiste, defektif endozomal fonksiyon
..P14 eksikliği	P14/ROBLD3/MAPBP1P	Defektif sitotoksiste, büyüme geriliği, lenfoid imm yetm
<b>3. Kongenital Nötropenin Eşlik ettiği Kompleks Hastalıklar</b>		
..Retiküler Disgenezi	AK2	Defektif lenfoid diferansiyasyon, iç kulak işitme kaybı
..Shwachman Diamond S	SBDS	K.iliği ve ekzokrin pankreas yetm, iskelet/ kalp anomalileri
..WHIM sendromu	CXCR4 (aktivasyon)	Siğiller, hipogammaglobulinemi, imm yetm, miyeloid
..Kıkırdak saç hipoplazisi	RMRP	Hipoplastik saç, iskelet displazisi, İmmun yetm
..Barth Sendromu	G4.5/TAZ	Kardiyomiyopati, iskelet miyopatisi, çoğunda nötropeni
..Cohen Sendromu	VPS13B/COH	Kongenital intermittant nötropeni, psikomotor gerilik, nörolojik
..Pearson Sendromu	Mitokondrial delesyon	K.iliği ve ekzokrin pankreas yetm, nöromuskuler tutulum

Fizik Bakı  
HSM, Albinizm,  
saç, iskelet  
deformiteleri,  
nörolojik  
sorunlar, kalp,  
ürogenital  
anomaliler

KŞ, KcFT, IgG,  
A,M, Lenfosit  
paneli, Burst test,  
HLH kriterleri  
Kİ bulguları

# Ağır Konjenital Nötropeni

- Ağır Konjenital Nötropeni (SCN)
- HAX1, ELANE, G6PC3, CSF3R, JAGN1, GFI1, TAZ, WAS
- OR, OD, Sporadik
- 1-2/ 1 000 000 populasyon
- MNS <200/ mm<sup>3</sup>
- Ağır bakteriyel infeksiyon öyküsü(+)
- GCSF ile nötropeni ve infeksiyonlar kaybolur
- Yine de infeksiyonlar (gingivit, periodontit) sık
- AML/ MDS (risk %12) gelişebilir

Ek olarak hafif anemi, trombositoz, eozinofili, monositoz

Kemik iliği: Promyelosit/ myelosit aşamasında duraklama,  
monosit, eozinofil, makrofaj, plazma h artış

# Ağır Konjenital Nötropeni

## Patogenez

- Granülosit makrofaj koloni oluşumu↓
- CD34+/Kit+/GCSFR+ miyeloid öncül h sayısı↓
- Nötrofil elastaz gen mutasyonu:  
Nötrofil öncüllerinde erken apoptoz

## Sitogenetik Deđerlendirme:

Tanıda N,

İzlemde klonal anormallik, %50 monozomi 7

%12 MDS/ AML

Yıllık ki aspirasyon / sitogenetik

## GCSF Reseptör

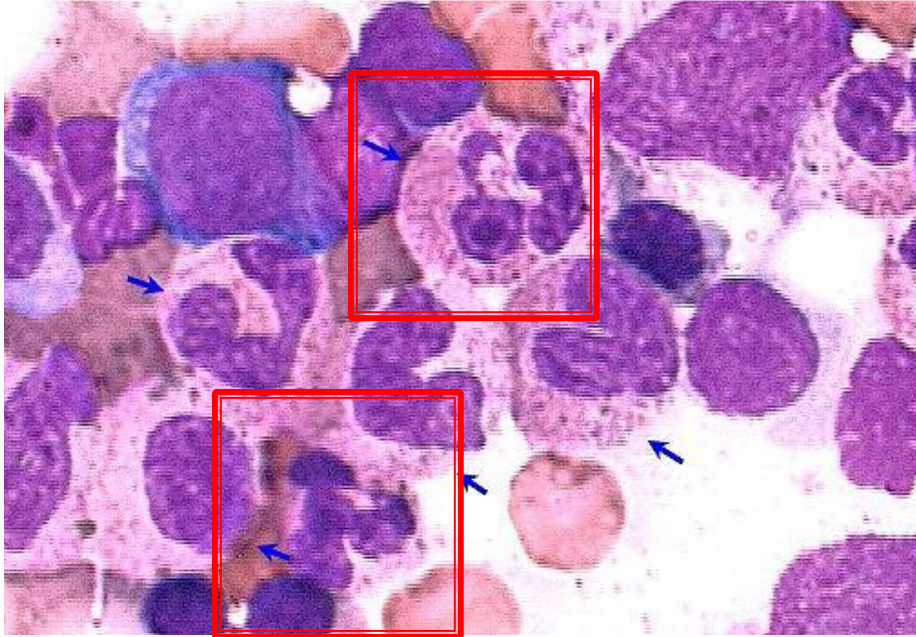
Sitoplazmik parçasında edinsel mutasyon gelişimi

GCSF R mut(+) ise AML gelişecek demektir

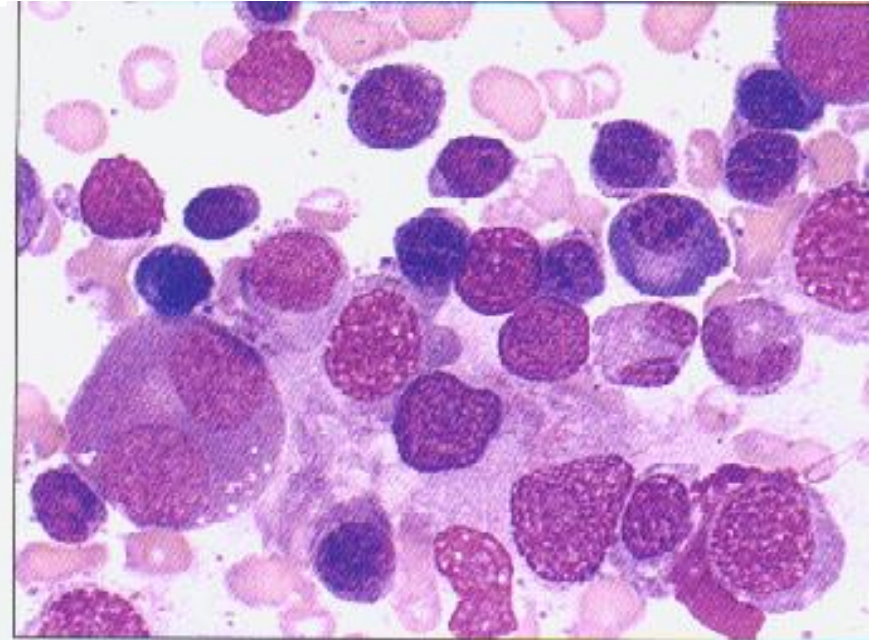


# Kemik iliğinde matürasyon duraklaması

Normal



Ağır Kronik Nötropeni

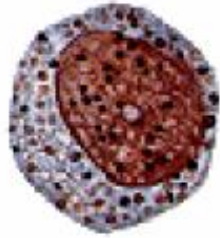


# Ağır Konjenital Nötropeni

Matürasyon duraklaması



**Myeloblast**



**Promyelo-  
cyte**



**Myelocyte**



**Meta-  
myelocyte**



**Band  
cells**



**Segmented  
cells**

Kemik iliğinde promiyelosit – miyelosit aşamasında tipik matürasyon duraklaması

# Siklik Nötropeni

Matürasyon duraklaması



**Myeloblast**



**Promyelo-  
cyte**



**Myelocyte**



**Meta-  
myelocyte**



**Band  
cells**



**Segmented  
cells**

# Siklik Nötropeni

- 19-21 günlük periodlarla 3-6 gün süren ağır nötropenik dönemlerde infeksiyonlar ve genel durumun kötüleşmesi
- ÜSYE, oral inf, öz streptokok ve stafilakok
- Nötropenik dönemde monositoz, ki myelosit aşamasında duraklar
- 1/3 OD geçiş(+)
- Lösemi geliştirme eğilimi yok
- Bazen yıllar içinde MNS' deki dalgalanma kaybolur ve kr nötropeni şeklinde devam eder.

# Doğumsal Nötropeni

	Sürekli Nötropeni Kongenital Ağır Nötropeni	Siklik Nötropeni
MNS	Sürekli <200/mm <sup>3</sup>	10-30 günlük periodlarla <200/mm <sup>3</sup>
Tanı yaşı	<6 ay	2 yaş
Kemik iliği matürasyon arresti	Promyelosit aşamasında	Daha sonra, miyelosit aşamasında
İnfeksiyonlar	Derin infeksiyonlar, Mortalite ↑	Ağız içi infeksiyonlar Mortal inf olabilir
G-CSF	Yüksek dozlar gerekebilir	Düşük dozlar yeterli
Lösemi gelişim riski	%15-22	<%1

# Doğumsal Nötropeniler

## Anormal fenotip

G6PC3 mutasyonu

Shwachman Diamond Sendromu

Kıkırdak saç hipoplazisi

Diskeratozis Kongenita

Fanconi Anemisi

Osteopetrozis

## Normal fenotip

Ağır Kongenital Nötropeni (Kostmann Sendromu)

Siklik Nötropeni

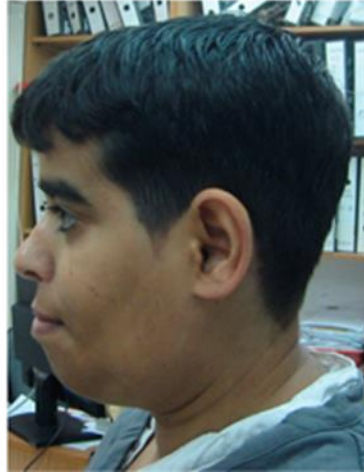
Retiküler disgenezi

İmmun yetmezliklerle birlikte nötropeni



## G6PC3 Mutasyonu

- **Kardiak anomaliler** (*ASD, cor triatrium, pulmoner stenoz, aritmi, kapak anomalileri*)
- **Cillte yüzeyel venlerin belirginliği,**
- **Anormal yüz görünümü,**
- **Ürogenital malformasyonlar**  
(*Urakal fistül, hidronefroz, kriptorşidizm, ambigu genitalis, mikropenis*)
- Aralıklı trombositopeni
- Gelişme geriliği
- Endokrin anomali
- Cutis laxa
- İç kulak işitme kaybı
- Miyopatik sendrom



# Diskeratozis Konjenita





# Kıkırdak Saç Hipoplazisi



Çok kısa boy 105-130 cm  
Metafizyel displazi  
BH eksikliği  
Hipoplazik dişler  
El parmak anomalileri  
Hepatosplenomegali



# Nötropenik Hastaya Yaklaşım

- Öykü (ilaç/ toksin)
- Fizik Bakı  
(Büyüme/ gelişme, kardiyak/ renal/ iskelet /cilt/ tırnak anomalileri, LAM, HSM, albinizm, )
- Daha öncesine ait MNS/
- Diğer hemogram/PY bulguları,  
(hb, BKH, PLT, ret, displazi, blastik h)
- Anne- baba MNS/ hemogram
- Anti nötrofil ab
- MNS izlemi 3/ hf, 6-8 hf süreyle,
- B12, Folik asit, Cu düzeyleri
- Metabolik hst kan / idrar aa

# Nötropenik Hastaya Yaklaşım

## İmmun yetmezlikler

- IgG,A,M
- Lenfosit paneli/ Burst testi
- ANA, C3,C4,CH50
- PPD,

## Kemik iliği

- Aspirasyon: Matürasyon duraklaması/ Olgun PNL azalması
- Megakaryosit/ Eritroid seride azalma, displazi
- Karyotip / MDS/ AML

## Diğer

- Dışkıda yağ
- Pankreas enzim düzeyleri
- Pankreasın görüntülenmesi
- Kemik grafileri

# Kronik Nötropenide İzlem

- Aşılamalar BCG hariç yapılmalı,  
Pnömonokok, influenza mutlaka önerilir
- İm inj ve rektal ateş ölçümü önerilmez
- Okula gidebilirler, diet kısıtlaması gerekmez
- Profilaktik antibiyotik/ antifungal gereksinimi olgu için özel değerlendirilmeli
- Sık inf/ sosyal hayat kısıtlılığı varsa GCSF düşünülebilir
- Yıllık kemik iliği aspirasyon/ biyopsi/sitogenetik,
- GCSF yan etkileri değerlendirilmeli.