



Çocukluk çağında nötropenik hastaya yaklaşım

Approach to the patient with neutropenia in childhood

Tiraje Celkan, Begüm Şirin Koç

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Nötrofiller konak savunmasında ve akut enflamasyonda önemli role sahiptir. Nötrofil sayısı azaldığında enfeksiyonlara eğilimin arttığı iyi bilinmektedir. Nötropeniler nötrofil sayısına göre hafif, orta ve ağır; nötropeni süresine göre akut ve kronik; oluşum mekanizmasına göre de kazanılmış ve doğuştan olarak sınıflanmaktadır. Nötropenik hastaların kliniği birbirinden farklıdır, alta yatan nedene bağlı olarak yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar görülebilir ya da enfeksiyon hiç geçirmeyebilirler. Kazanılmış nötropeninin en sık nedeni viral enfeksiyonlar olup, bunu ilaçlar ve otoimmün nötropeniler izlemektedir. Doğuştan nötropenilere genellikle akut ve yaşamı tehdit edici invaziv bakteriyel ve fungal enfeksiyonların görülmesi ile tanı koyulur. Doğuştan nötropenide immün sistem bozuklukları ve diğer sistem bulguları eşlik edebilir veya etmeyebilir. Son yıllarda, genetik tanı tekniklerinin gelişmesiyle doğuştan nötropeniye neden olan birçok yeni tek gen defekti tanımlanmıştır. Moleküler tanı; risk sınıflaması, tedavi seçimi ve hastalığın seyrini belirlemede yararlıdır. Bu derleme, çocuk hekimleri için nötropenik hastaya yaklaşım, nötropenide hangi testler yapılmalı ve ne zaman kan hastalıkları uzmanına yönlendirilmeli konularında bir rehber niteliğinde hazırlanmıştır. (Türk Pediatri Ars 2015; 50: 136-44)

Anahtar Kelimeler: Çocuk, doğuştan nötropeni, edinsel nötropeni, nötropeni

Abstract

Neutrophils have an important role in host defense and acute inflammation. It is well known that susceptibility to infection increases when the neutrophil count is low. Neutropenia were classified as mild, moderate and severe according to the neutrophil counts, or acute and chronic depending on the duration of neutropenia, or congenital and acquired according to the mechanism. The patients with neutropenia are clinically different due to underlying mechanism, they have life-threatening infections or no infection may be observed. The most common cause of acquired neutropenia is viral infection, followed by drugs and autoimmune neutropenia. Congenital neutropenia are usually diagnosed by acute and life-threatening invasive bacterial and fungal infections. Immune system disorders and other systemic abnormalities may be accompanied or not. Recent years, novel single gene defects causing congenital neutropenia were defined through advanced genetic techniques. Molecular diagnosis is useful for risk stratification, choice of therapy and prognosis on follow-up. This review was prepared for pediatricians as a guide focused on approach neutropenia, which tests should be performed and when should be referred to a specialist. (Türk Pediatri Ars 2015; 50: 136-44)

Keywords: Children, congenital neutropenia, acquired neutropenia, neutropenia

Giriş

Nötrofil ya da parçalı lökositler, kemik iliğindeki kök hücrelerden gelişir. Akut enflamasyonda ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasında rol oynayan, fagositoz yapan hücrelerdir.

İnsan vücudunda her gün $1-1,5 \times 10^9/\text{kg}$ nötrofil yapılır ve bunların %60-70'i kemik iliğindeki depo havuzunda blunur, sadece %2-5'i dolaşıma katılır. Bir kısmı da damar duvarında yerleşir (1).

Nötrofillerin ortalama yaşam süresi 7-10 gündür. Kemik iliğinde olgunlaşma evreleri şu şekildedir: kök hücre,

miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit, band ve nötrofil. Miyelosit aşamasından sonra hücreler bölünmez. Kemik iliğindeki hücrelerin genelde yarısı beyaz küre hücrelerinden oluşur. Bu hücrelerin çoğunluğu ise metamiyelosit ve sonrasındaki olgun hücreleri içerir. Kemik iliğinde band ve nötrofiller, granülositer serinin %50'sini oluşturur. Olgun nötrofiller dolaşımda 3-12 saat kaldıktan sonra dokulara geçer ve dokuda 2-3 gün yaşar (1, 2).

Nötrofillerin yeterli işlev görmeleri için öncelikle kemik iliğinde yeterli sayıda üretilmesi, periferik dolaşıma yeterli sayıda geçmesi, enfeksiyon bölgesine hızla göç

Bu çalışma 11. Uludağ Pediatri Kış Kongresi'nde konferans olarak verilmiştir, 15-18 Mart 2015, Bursa.

This study was presented at the 11th Uludağ Pediatrics Winter Congress, 15-18 March 2015, Bursa.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Begüm Şirin Koç, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta / E-mail: begumsirins@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 23.03.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 30.03.2015

©Telif Hakkı 2015 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2015.2295

etmesi, nötrofil içine mikroorganizmaların alınması ve öldürülmesi gereklidir. Bu gerekli özelliklerden en önemli olanlarından biri nötrofil sayısının yeterli olmasıdır (1-3).

Mutlak nötrofil sayısının (MNS), yaşa ve ırka göre normal düzeyinin altında olması nötropeni olarak tanımlanmaktadır.

Yenidoğanda nötropenin alt sınırı 6 000/mm³tür, bebegin büyümesi ile ikinci haftada bu sınır 1 000/mm³e iner ve 1 yaşa kadar bu düzeyde kabul edilir. Bir yaşından sonra ise alt sınır 1 500/mm³ iken siyah ırkta bu sınır 1 200/mm³ olarak alınmaktadır (3, 4).

Mutlak/toplam nötrofil sayısı, basit olarak:
Mutlak nötrofil sayısı (MNS) = beyaz küre sayısı x (% nötrofil + % band)/100 formülü ile hesaplanabilir.

Mutlak nötrofil sayısı:
1 000-1 500/mm³ olanlar hafif,
500-1 000/mm³ olanlar orta
<500/mm³ olanlar ağır
<100/mm³ çok ağır nötropenik olarak değerlendirilir (3, 4).

Nötropenide enfeksiyonlara eğilim artar. Bu ilişki 1960'lı yıllardan beri iyi bilinmektedir. Ancak nötropeni ve enfeksiyon ilişkisinde esas belirleyici her zaman nötrofil sayısı olmamaktadır. Klinikte nötrofil sayısı <500/mm³ olmasına rağmen hiç enfeksiyon geçirmeyen ya da ağır enfeksiyon geçirmeyen hastalar vardır. Bu durumda belirleyici, dolaşan nötrofil sayısı değil, kemik iliğindeki nötrofil deposudur. Eğer depo yeterli ise enfeksiyon görülmez, nötropenin şiddeti ile enfeksiyon sıklığı ve ağırlığı ters orantılıdır.

Kemik iliğinde miyeloid seride hücre yapımı azalmışsa ya da depo küçülmüşse enfeksiyon riski yüksektir, periferde yıkımın artması sonucu gelişen nötropenilerde ise enfeksiyon riski daha azdır. Nötropeni tek başına değil ise beraberinde nötrofil işlev bozukluğu, hipogamaglobulinemi veya malnutrisyon varsa ve hasta yaşı küçükse enfeksiyon riski daha da artar (3, 4).

Nötropenik hastada etken genellikle kendi endojen florasıdır. Her nötropenik hastada gingiva, tırnak yetimleri ve anal bölge dikkatli muayene edilmelidir. Bu hastalarda enfeksiyon bulguları baskılanmış olabilir, ancak ateş bir enflamasyon bulgusu olarak hemen her zaman görülür. Nötropenik bir hasta eğer hasta görünümü olmasına rağmen ateşi yoksa, bu durumda hastanın tablosu çok ağırdır ve genellikle kısa sürede hasta kaybedilir.

Nötropeni döneminde büyüme faktörlerinden yararlanılarak nötrofiller yükseltilmeye çalışılır. Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) bu tip büyüme faktörlerinden biri olup nötrofil öncülerini uyararak olgunlaşmalarını ve çevre kanına daha erken geçmelerini sağlar (1, 3, 5).

Nötropeni nedenleri

1. Azalmış üretim
2. Kemik iliğinden perifere çıkamama (etkin olmayan yapım)
3. Artmış marjinalizasyon- sekestrasyon (psödonötropeni)
4. Artmış yıkım

Nötropeni akut veya kronik; kazanılmış veya doğuştan olarak da sınıflandırılabilir.

Genelde tıpta bir bulgu 14 günden fazla sürerse kronikleşmeden bahsedilir, nötropeni için bu süre bazı kitaplarda iki, bazılarında ise altı ay olarak verilmektedir. Nötropenin basit bir olay sonrasında düzelmesinin bile 8-12 aya kadar uzayabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle altı aydan önce kronik demenin nötropeni için çok uygun olmadığı düşünülmektedir (1, 3-5).

Tam olarak kazanılmış ya da doğuştan olarak sınıflandırmakta zorlanılan henüz etiyolojisi tam çözülmemiş ve çocuklukta rastlanılan iki nötropeni tipi daha vardır: kronik benin nötropeni ve ailevi nötropeni.

Kronik benin nötropeni

Dört yaş altındaki çocuklarda, enfeksiyon gösterilemeyen durumlarda nötropenin en sık nedenidir. Bu hastalarda altta yatan enfeksiyöz, enflamatuvar ya da malin hastalık yoktur. Ailede benzer hastalık öyküsü bulunmaz. Mutlak nötrofil sayısı 200-500/mm³ arasındadır. Hastalık nötropeni ağırlığından bağımsız olarak benin seyirlidir. Bu hastalarda kemik iliği ya normaldir, ya da miyeloid öncüllerde artma görülür ve geç evrede olgunlaşmada duraklama vardır. Nadiren hastaların serumlarında anti-nötrofil antikorlar saptanır. Ancak etiyolojisi hala net değildir. Önceleri tedavide antikora yönelik olarak kortikosteroidler, splenektomi ve sitotoksik ajanlar kullanılmış, ancak yeterli yanıt pek alınmamıştır. Günümüzde G-CSF ile hastalarda enfeksiyon riski başarı ile azaltılmıştır. Ancak, hastalığın benin karakterde olması nedeni ile G-CSF'in tekrarlayan enfeksiyon komplikasyonları durumlarında kullanılması önerilmektedir (1, 3-6).

Benin ailevi nötropeni

Bazı etnik gruplarda nötropeni daha sık görülür. Nötropeni hafiftir, bu nedenle enfeksiyonlara eğilim yoktur. Otozomal baskın olarak kalıtlı ve kemik iliği incelemesi

normaldir. Bu nedenle nötropenik hastalarda yakınma olmasa da ebeveyn ve kardeş kan sayımları da incelemeye alınmalıdır (3).

Kazanılmış (sonradan gelişen) nötropeniler

Kazanılmış nötropenilerde nötropeni nedeni, çevresel kandaki nötrofillerin yıkımı veya tüketiminin artması dolayısı ile nötrofil yaşam süresinin kısalmasıdır. Kemik iliği normaldir veya metamiyelosit/band evresinde geç olgunlaşmada duraklama vardır. Kazanılmış nötropenilerde enfeksiyon gelişme riski diğer nötropenilerle karşılaştırıldığında belirgin olarak azdır (7-9).

1. Enfeksiyon ilişkili nötropeni

Çocuklarda enfeksiyonlar sık görüldüğü için, bu dönemde rastlanılan nötropenilerde de en sık neden enfeksiyonlardır. Akut geçici nötropeniler en sık viral enfeksiyonlardan sonra oluşur. Enfeksiyon başlamadan önceki birkaç günde başlayıp, viremi sonlanana kadar devam eder. Suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, hepatit A ve B, influenza, sitomegalovirus, Epstein-Barr virus, parvovirus B19, adenovirus ve koksaki gibi viral enfeksiyonlar; üretimde azalma ve yıkımda artışa neden olarak nötropeniye yola açarlar. "Human immunodeficiency virus" enfeksiyonunda ise bunun yanında anti-nötrofil antikorlar ve hipersplenizmin de rol oynadığı immun mekanizmalar da etkili olmaktadır. S. aureus, brucella, riketsiya ve tüberküloz gibi bakteriyel enfeksiyonlarda da nötropeni görülebilir. Ağır sepsiste kemik iliği depo havuzlarının boşalması ve bu sırada üretimin yetersiz olmasına bağlı gelişen nötropenik hastalarda G-CSF kullanımı fayda sağlayabilir (1, 4, 6-8).

2. İlaçlarla ilişkili nötropeni

Günümüzde birçok değişik ilaç nötropeniye yol açabilir. En yaygın olarak kemoterapi ilaçları, fenotiazinler, semisentetik penisilinler, steroid dışı anti-enflamatuvarlar, aminopirin türevleri, benzodiazepinler, barbitüratlar, altın bileşikler, sülfonamidler ve antitiroid ilaçlar ile doza bağlı kemik iliği baskılanması görülür. İlaçların kullanımı ile 2-3 ay içinde nötropeni gelişir ve ilacın kesilmesiyle ortalama 10 günde düzelmesi beklenir, ancak bazen bu süre daha uzun olabilir. Nadiren antibiyotikler, antidiyabetikler, antihistaminikler, antihipertansifler ile idiyosenkrazik miyeloid yapımının baskılanması, ilaç metabolizasyondaki farklılıklara bağlı nötrofillerin yıkımı (fenotiazin, tiyourasil) ve lökosit ile ilacın oluşturduğu komplekse karşı gelişen antikorların yaptığı lökosit yıkımı sonucu (fenilbutazon, klorpropamid) nötropeni oluşabilir (3, 4, 7, 8).

3. Otoimmün nötropeni

Nötrofillerdeki NA1, NA2, ND1, ND2 ve NB1 gibi antijenlere karşı oluşmuş IgM ve IgG yapısındaki nötrofile özgün otoantikorların periferik nötrofilleri yıkması ile oluşan

kronik bir nötropenidir. Otoimmün nötropeniler ikincil nedenlere bağlı olabilir, ya da herhangi bir hastalık ile ilişkili olmadan birincil olarak da ortaya çıkabilir (10, 11).

a) Birincil otoimmün nötropeni

Nadirdir ve daha çok kızlarda ve iki yaş altındaki çocuklarda görülür. Tekrarlayan hafif cilt ve üst solunum yolu enfeksiyonları sık saptanır. Tanıda altın standart nötrofil özgül otoantikorların gösterilmesidir, ancak otoantikorların negatif olması hastalığı dışlamaz. Kemik iliği normaldir. Hastalığın seyri iyidir ve nötropeni genellikle kendiliğinden düzelir. Toplam nötrofil sayısı 0-150/mm³ arasında olmasına karşın, enfeksiyonlar hafiftir. Çoğu hastaya koruyucu antibiyotik (trimetoprim-sulfametoksazol) verilirken, immunsupresif ilaç kullanılmaz. Ağır enfeksiyon varsa antibiyotiklerin yanında yüksek doz damardan immunglobulin ve G-CSF kullanılabilir.

b) İkincil otoimmün nötropeni

Genellikle erişkinlerde görülür. Otoimmün hastalıkların bir parçasını oluşturur. Otoimmün anemi ve trombositopeniye göre daha az rastlanılır. Tedavide antikora yönelik olarak siklosporin ve metotreksat gibi sitotoksik ilaçlar kullanılırken, özellikle nötrofil sayısı 1 000/mm³'ün altına düştüğü zaman enfeksiyon gelişim riskini azaltmak için G-CSF kullanılabilir. Çocuklarda ikincil otoimmün nötropeni düşünüldüğünde romatolojik hastalık düşünülmüyorsa, ilk olarak akla otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) ve Evans sendromu gelmelidir. Her iki hastalık da lenfadenopati, dalak büyüklüğü ve otoimmünite ile seyreder. Otoimmün nötropeni, hemolitik anemi ve trombositopeni birlikte olduğunda Evans sendromu düşünülmelidir. Hastalığa Fas mutasyonları sonucunda artmış apoptoz neden olur (1, 3, 4, 7-11).

4. İzimmün neonatal nötropeni

Yenidoğanın Rh hemolitik hastalığına benzer. Bebek nötrofillerindeki HNA1, HNA2, HNA3, HNB1 ve HNC1 antijenlerine karşı, duyarlanmış annede oluşan antikorların plasenta yoluyla bebeğe geçmesi sonucu nötrofillerin yıkılması ile oluşur. Kısaca Rh hastalığının eritrosit değil de nötrofillere karşı olan tipi diye ifade edilebilir. Orta veya ağır nötropeni ile seyreden hastalık 2/1 000 canlı doğumda görülür. Genelde çok sorun yaratmasa da tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon veya sepsis gibi ağır enfeksiyon geçiren nötropenik yenidoğanlarda kemik iliği incelenmeli ve erken olgunlaşmada duraklama saptanırsa granülosit transfüzyonu ya da G-CSF verilmelidir (4, 7, 8).

Hipertansif anne bebeklerinin yaklaşık %50'sinde doğumdan hemen sonra başlayıp 30 güne dek süren nöt-

ropeni olabilir. Sıklıkla nötropeniye trombositopenide eşlik eder. Bu bebeklerde kemik iliği baskılanması saptanır (1, 3).

Ayrıca yanık ve akut sıkıntılı solunum sendromunda kompleman aktifleşir, nötrofillerin marjinasyonu artar ve yalancı nötropeni olabilir.

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüride ise benzer şekilde kompleman aktifleşmesi sonucunda nötrofil yıkımı ile nötropeni gelişebilir. Folik asit, bakır ve vitamin B12 eksikliğinde ise megaloblastik anemiye ek olarak etkin olmayan miyelopoezis nedeniyle nötropeni oluşabilir (1, 3, 8).

Kalıtsal nedenlere bağlı nötropeniler

Nötrofillerin çoğalma veya olgunlaşma evrelerinin herhangi bir döneminde oluşan bozukluklara bağlı gelişen nötropenilerdir. Nadiren görülür ancak tekrarlayan enfeksiyonlara neden olması ve kronik seyirli olması nedeniyle önemlidir.

İkibinli yıllardan sonra doğuştan ağır nötropeniler genetik olarak çözümlenmeye başlamıştır. Çoğunda erken apoptoz nötropeni nedenidir (12-18).

1. Kostmann sendromu

İlk defa İsveçli Kostmann tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır. Doğumdan itibaren başlayan ve erken çocukluk döneminde görülen ağır bakteriyel enfeksiyonlar hastalığın en önemli bulgusudur. Ağır nötropeni sözkonusudur, nötrofil sayısı $<200/\text{mm}^3$ 'dür. Sıklığı 12/1 000 000 ve kız/erkek oranı eşittir. Genellikle otozomal çekinik kalıtılmakla birlikte otozomal baskın geçiş veya kendiliğinden mutasyonlar sonucunda da oluşabilir (1, 3). Bu sendromdan nötrofil elastaz genindeki mutasyonlar sorumludur. Bu mutasyonlar kemik iliğinde promiyelosit/miyelosit evresinde olgunlaşmayı durdurur. Klinik olarak omfalit, otit, pnömoni, sepsis, cilt ve karaciğerde abse şeklinde ağır bakteriyel enfeksiyonlar saptanır. Bu enfeksiyonlar tedavi edilmediği takdirde hayatı tehdit edici olup, en sık saptanan etkenler stafilokoklar, streptokoklar, gram negatif basiller ve mantarlardır. Hastalık %50 olguda ilk bir ayda, %100'ünde ise ilk altı ayda bulgu verir (12-14). Hastaların 95'ten fazlası düşük doz (3-10 $\mu\text{g/kg}$) G-CSF'e yanıt vermektedir.

Granülosit koloni stimülan faktör, miyelositlerdeki olgunlaşma duraklamasını düzelterek nötrofillerin sayısını artırmakta ve enfeksiyonların sıklığını azaltmaktadır. Hastalar enfeksiyondan kaybedilmez ve yaşarlarsa %12'sinde G-CSF reseptör mutasyonları ve %50'sinde monozomi 7 gibi sitogenetik değişiklikler ortaya çıkar. Sitogenetik değişikliklerin varlığında ise bu hastalarda maliniteye dönüşüm [myelodisplastik sendrom (MDS)

ve akut myelositer lösemi (AML)] riski vardır. Granülosit koloni stimülan faktöre yanıtı olmayanlarda ise kemik iliği transplantasyonu yapılmalıdır. Kemik iliği transplantasyonu yapılacaksa nötropenik dönemde yapılması, malin hastalık geliştikten sonra yapıldığında başarının çok düşük oranlarda kaldığı vurgulanmaktadır. Günlük G-CSF dozu 8 $\mu\text{g/kg}$ dan fazla olan hastalarda MDS ve AML gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Maliniteye dönüşüm ile G-CSF kullanımı arasında bir ilişkiden şüphelenilmekle birlikte, bunun daha çok G-CSF kullanımından sonra enfeksiyondan kayıpların azalması ve ileri yaşa dek yaşayabilen bu grup hastalarda ortaya çıkması olarak yorumlanmaktadır (15-17).

2. Siklik nötropeni

Yineleyen ağır nötropeniye bağlı olarak gelişen ateş, ağrılı ağız ülserleri, lenfadenopati ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile belirgin bir hastalıktır. Otozomal baskın geçen hastalıktan Kostmann sendromundakine benzer şekilde nötrofil elastaz genindeki mutasyonlar sorumludur. Bu mutasyonlar nötrofil öncülerinde apoptozisi hızlandırarak nötropeniye neden olur (18). Genellikle bir yaştan altında görülmeye başlar. Düzenli ataklar halinde ortalama 21 günde bir (14-42 gün) ateş, ağız içi ülserler, lenfadenopati ve ağır nötropeni olur. Ataklar genellikle 3-6 gün sürer ve aralarda hastalar belirtisizdir, nötrofil sayıları da normaldir (6, 12-14). Hastaların çoğu düşük doz G-CSF'le sorunları azaltılarak izlenebilir. Granülosit kolonisitümölan faktör ile ataklar arasındaki süre uzar, nötropeni süresi kısalmır (1, 6).

3. Shwachman-Diamond sendromu

Genellikle bebeklik çağında bulgu veren, otozomal çekinik geçen ekzokrin pankreas yetmezliği, boy kısıklığı, gelişme geriliği, immun bozukluk, karaciğer hastalığı, iskelet anomalileri ve hematolojik tutulumla karakterize bir hastalıktır. Sıklığı 1/100 000-200 000 dir. Erkeklerde daha sık görülür. Sendroma özgü olan nötropeni yanında pankreatik yetmezlik (steatore, malabsorbsiyon) görülür. Ayrıca büyüme ve gelişme geriliği ve metafizel displazi şeklinde iskelet anomalileri saptanabilir. Nötropeni dışında anemi, artmış HbF düzeyi, trombositopeni, bozulmuş nötrofil kemotaksisi görülebilir. Bu hastalar yakın izleme alınmalıdır, izlemde malin hastalıklar saptanabilir. Pankreatik yetmezlik için ağızdan pankreatik enzimler; kemik iliği yetmezliği için siklosporin A; derin nötropeni için G-CSF kullanılır. Bu hastalarda en kısa zamanda kemik iliği transplantasyonu yapılmalıdır (1, 3, 19).

4. Miyelokathekzis

Otozomal baskın geçiş gösteren, ağır nötropenin nadir nedenidir. Antiapoptotik bir protein olan Bclx'in ekspresyonundaki azalma sonucunda kemik iliğindeki

nötrofillerde bozulma meydana gelir ve bunların periferik salınımında bozukluk oluşur (etkin olmayan miyelopoezis). Granülosit koloni stimulan faktör kullanımı nötrofil sayısını artırabilir. WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis) diye kısaltılan bir formu vardır. Bu sendromda yaygın sigiller, hipogammaglobulinemi, enfeksiyonlar ve miyelokatheksis vardır (1, 12, 18).

5. Retiküler disgenezi

Farklılaşmamış kök hücrelerinin bozukluğudur, miyeloid hücrelerin hiçbirisi üretilemez. Eritrosit ve trombosit yapımı normaldir. Agranülositoz ve lenfoid hipoplazi vardır. Anormal T hücreleri ile IgA ve IgM düzeylerinde belirgin azalma vardır. Kemik iliği hipoplaziktir. Hastalar erken sütçocukluğu döneminde ağır bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler, tek tedavi yöntemi erken dönemde kemik iliği transplantasyonudur (1, 3, 12, 18).

6. Diskeratozis konjenita

Kemik iliğinde hipoplazinin görüldüğü; hafif nötropeni, tırnak distrofisi ve ciltte retiküler hiperpigmentasyonun olduğu X'e bağlı geçiş gösteren bir hastalıktır. Nötropeni hafiftir, enfeksiyonlar nadirdir (1, 3, 12, 18).

7. İmmunolojik bozukluklarla ilişkili nötropeni

İmmun yetersizliklerin birçoğunda nötropeni eşlik edebilmektedir (gamaglobulin anomalileri, T hücre defektleri, doğal katil hücre anomalileri). Hastalar genellikle çocukluk çağında sık tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, hepatosplenomegali ve gelişme geriliği ile karşımıza çıkmaktadır. Türkiye'de akraba evlilikleri fazla olduğu için ailede benzer hastalık öyküsü vardır. X'e bağlı agamaglobulinemide %25, X'e bağlı hiperimmünglobulin M sendromunda %50 nötropeni görülmektedir.

İmmun yetmezlik sendromlarındaki nötropenin nedeni tam olarak açıklanmamıştır. Daha çok azalmış yapım ve otoimmün mekanizmalar suçlanmaktadır. Hiperimmünglobulin M sendromunda, B lenfositlerinin yüzeyindeki CD40 ligandın bozuk olmasıyla G-CSF üretiminin tetiklenmediği ve bunun da nötropeniye yol açtığı düşünülmektedir. Tedavi nötropeniden daha fazla birincil hastalığa yönelik olmalıdır (1, 3, 10).

8. Metabolik hastalıklarla ilişkili nötropeni

Doğumsal metabolik hastalıklardan hiperglisinüri, orotik asidüri, metil malonik asidüri, hiperglisinemide ve daha yaygın olarak glikojen depo hastalığı (GDH) tip 1b hastalarında nötropeni görülmektedir. Glikojen depo hastalığında, glukoz-6-fosfat translokaz enzim bozukluğuna bağlı hipoglisemi, konvülsiyon ve hepatosp-

lenomegali görülür. Glikojen depo hastalığı tip 1b'de diğer tiplerden farklı olarak nötropeni ve nötrofil işlev bozukluğu vardır. Nötropeni ve nötrofil işlev bozukluğunun nedeni tam olarak bilinmese de, kemik iliğinde miyelosit evresinde olgunlaşma duraklaması görülebilir. Bazı hastalarda ise periferik nötrofil salınımında sorun vardır. Tedavide G-CSF kullanılmaktadır, ancak uzun süreli kullanımlarda splenektomi gerektirecek kadar hipersplenizm olabileceği unutulmamalıdır (1, 3, 4, 7, 9).

9. Diğer nedenler

Nadiren tüm kemik iliğini tutan kemik iliği yetmezlik sendromlarının başlangıç aşamasında bazen izole nötropeni görülebilir, daha sonra diğer seriler etkilenebilir (3).

Nötropenik hastaların değerlendirilmesi

Hastaların değerlendirilmesinde öncelikle nötropenin gerçek olduğu doğrulanmalıdır. Nötropenik kan sayımı saptandığında, uygun şartlarda alındığından ve bekletilmediğinden emin olunan kan örneğinin nitelikli bir otomasyon aleti ile sayımı tekrarlanır. Nötropeni periferik yayma ile doğrulandıktan sonra incelemeye geçilmelidir. Ayrıca periferik yayma ile özgül tanımlara yönelik bulgular değerlendirilmelidir. Örneğin, blast varlığı lösemiye, çekirdekli eritrositler hemolitik anemi ya da kan kaybını, hipersegmente nötrofiller vitamin B12 veya folik asit eksikliğini ve piknotik nükleuslu nötrofiller miyelokatheksisi düşündürmelidir. Çocukluk yaşı 1 gün-18 yıl olduğu için yaşa göre standart nötrofil sayılarının verildiği tablolara bakılarak nötropenin doğruluğu desteklenmelidir. Genellikle küçük çocuklarda viral enfeksiyonlarda görülen geçici nötropeniye dışlamak için tekrarlanan kan sayımları yapılır.

Nötropeni nadiren nötrofillerin damar duvarına yapışmaları ya da dalak, kemik iliğinde saklanmaları sonucunda çevre kanında göreceli olarak düşük çıkması sonrasında da saptanabilir. Bu durumların ortaya çıkarılması için 2 farklı test uygulanır (1, 3):

1. Damar duvarındaki nötrofil rezervi

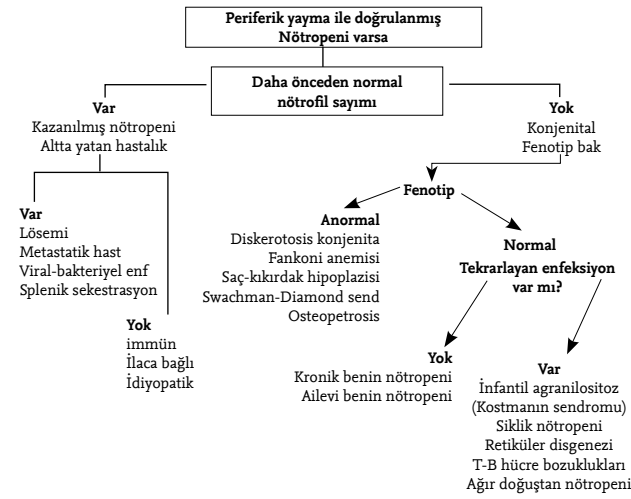
Epinefrin (adrenalin) testi (0,1 mL 1:1,000 sc): Mutlak nötrofil sayısı 5, 10, 15 ve 30. dakikalarda ölçülür.

Normal: sayının iki katına çıkması

2. Kemik iliği nötrofil rezervi

a. Kortizon uyarı testi (5 mg/kg i.v.): 6 saat boyunca saat başı mutlak nötrofil sayısı ölçümü. Normal: nötrofil sayısında 2 000 /mm³ artış

b. Tifoid uyarı testi (0,5 mL aşı s.c.) (artık pek uygulanmamaktadır): Mutlak nötrofil sayısı 3, 6, 12 ve 24. saatlerde ölçülür. Normal: mutlak nötrofil sayısında 3-4 kat artış beklenir.



Şekil 1. Nötropenik hastaya yaklaşım

Hasta nötropenik kabul edilirse, öykü, bulgular, fizik muayene ve eski kan sayımının varlığına göre Şekil 1'deki akım şeması kullanılarak tanıya gidilmeye çalışılır.

Hastaların öyküsünde nötropenin başlangıç zamanı, enfeksiyonların şiddeti ve sıklığı, yineleyen enfeksiyonların varlığı, kullandığı ilaçlar ve açıklanamayan bebek ölümünü de içeren aile öyküsü dikkatlice alınmalıdır. Fizik incelemede büyüme gelişme geriliği, fenotipik anomaliler ve enfeksiyon bulgularına dikkat edilmelidir. Özellikle müköz membranlar, gingiva, dişler, cilt, kulak zarı, perianal bölge, karaciğer, dalak ve lenf bezleri ve tırnak yatak ve çevresi titizlikle incelenmeli ve aileye bu bölgelerin her gün düzenli kontrolü öğretilmelidir. Peteşi ve purpuranın varlığında trombositopeniden şüphelenilerek daha çok yaygın sistemik bir hastalık düşünülmelidir. Romatolojik verilerin varlığı araştırılmalıdır.

Nötropenin şiddeti ve süresi laboratuvar çalışmalarının genişliğini belirler. Hasta, viral enfeksiyon sırasında veya viral enfeksiyondan kısa bir süre sonra nötropenik bulunmuşsa, 2-4 hafta içinde tekrar tam kan sayımı yapılmalıdır. Bu süre içerisinde genellikle nötropeni düzelir ve kemik iliği incelemesine gereksinim olmaz. Ancak nadiren enfeksiyona ikincil gelişen nötropeniler sekiz haftadan uzun sürerek bir yıla dek devam edebilir. Nötropeniye ikincil yineleyen ciddi enfeksiyon öyküsü olan hastaları geniş kapsamlı araştırmak gerekir. Bazen nötropenin mi enfeksiyona, yoksa enfeksiyonun mu nötropeniye neden olduğu anlaşılması erken dönemde zor olmaktadır (1, 3).

Siklik nötropeni ile ağır kronik nötropenileri ayırt etmek için altı hafta boyunca haftada 2-3 kez tam kan sa-

yımı yapılır. Hem miyeloid hücre olgunlaşmasının tespiti, hem de miyelodisplastik sendrom ve lösemi tanısı için kemik iliği aspirasyonu ve sitogenetik incelemeler gereklidir. Nötropeni ile birlikte ishal ya da malabsorbsiyonu olan hastalar Shwachman-Diamond sendromu yönünden incelenmelidir. Kronik ağır nötropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyonu olan çocuklarda büyüme ve gelişme yakından izlenmelidir. Romatolojik hastalık bulgusu olanlarda ANA testine, beslenme bozukluğu olanlarda da vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerine bakılmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyon ve kardeş ölüm öyküsü olan nötropenik hastalar da immün yetmezlik açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Nötropeni nedeni HAX geni mutasyonu ise %30 olguda nörolojik problem (epileptik nöbet, öğrenme güçlükleri, gelişimsel bozukluk gibi) vardır (15, 16).

Nötropenik hastalarda istenilecek tetkikler: Nötropenik hastada tetkik istemek için acele edilmemelidir. Klinik daima tetkik istemede yol gösterici olmalıdır. Ağır, tekrarlayan enfeksiyonlar varlığında ise hızlı davranmak bazen hastanın yaşamını kurtarır. Çocukluktaki nötropenilerin çoğunun enfeksiyona ikincil olduğunu, tetkiklerin pahalı ve her yerde yapılmadığını unutmamak gerekir. Nötropenik hastalarda ilaç öyküsü iyi alınmalı ve mümkünse tüm ilaçlar kesilerek en az iki ay hasta izlenmelidir. Nötropenik hastalar izlemiden çabuk çıkarılmamalı, olası bir MDS veya lösemi açısından dikkatli olunmalı, ama bunu da aile ile çok paylaşmamalıdır. Yoksa polikliniklerimizde gördüğümüz hastalık hastası olmuş nerede ise her gün kan sayımı yaptıran hasta grubunun oluşmasına neden olabiliriz (1, 3).

Laboratuvar incelemesinde:

1. Kan sayımı, mutlak nötrofil sayısı ve retikülosit

2. Siklik nötropeniye dışlamak için haftada üç kez, 6-8 haftalık çizelge

3. Kemik iliğinde granülositer seride olgunlaşma evreleri ve duraklamaya dikkat edilmeli, eritrositer ve trombositler seriler de iyice incelenmelidir.

4. Kemik iliği örneklemeinden MDS ve lösemi gelişme riski açısından karyotip ve FISH çalışılmalıdır (özellikle monozomi 7 and 5q).

5. Elektron mikroskop çalışması

6. Antinötrofil antikor tayini

a. Granülosit immunofluoresans testi (GIFT)

b. Granülosit indirekt immunofluoresans testi (GIIFT)

- c. Granülosit agglutinasyon testi (GAT)
- d. Enzim bağlı immunoassay (ELISA)
- e. Granülosit antijenlerinin monoklonal antikorlara spesifik immobilizasyonu (MAIGA)

7. İmmünolojik testler

- a. Immünglobulinler (IgA, IgG, IgM, IgE)
- b. Hücrel immünite (lenfosit alt grupları T hücre proliferasyonu, T hücre alt grup incelemesi, NK sayı ve işlevleri deri testleri, purified protein derivative (PPD) testi)
- c. Antinükleer antikorlar, C3, C4, CH50

8. Metabolik hastalık taraması

- a. Plazma ve idrar aminoasit taraması
- b. Serum vitamin B₁₂, folik asit ve bakır düzeyleri

9. Pankreatik hastalık bulguları

- a. Ekzokrin pankreas yetersizlik bulguları: dışkıda yağ, pankreatik enzim tayini, serum tripsinojen ve isoamilaz düzeyleri
- b. Bilgisayarlı tomografi ile pankreasın lipomatozis açısından değerlendirilmesi

10. Kromozom kırık tayini (Fanconi anemisini belirler)

11. Kemik grafleri (kıkırdak-saç hipoplazisi, Shwachman-Diamond sendromu, Fanconi anemisi)

12. Serum muramidaz düzeyi (etkin olmayan miyelopoezi gösterir)

13. Akım sitometri incelemesi CD55 ve CD59 (PNH hastalığı)

14. Kemik yoğunluğu ölçümü (nötropenik hastaların %14'ünde osteoporoz ve osteopeni var)

15. Gen mutasyon incelemeleri (ELA2, GFI-1, WAS, SBDS (Shwachman-Diamond sendromu), HAX1, TAZ (Barth sendromu), Fanconi genleri, LYST (Chediak Higashi sendromu), G6PC3 eksikliği, gibi)

Kronik nötropenilerde tedavi ve G-CSF kullanımı

Kronik nötropenilerde G-CSF'nin kullanıma girmesinden sonra yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmiştir. Önceleri sadece antibiyotik ve litium türevleri kullanılmış ve klinik iyi yanıt izlenmemiştir. Uluslararası ağır kronik nötropeni kayıtlarının sonuçları G-CSF kullanan hastaların %90'dan fazlasında nötrofil sayısının normale geldiğini, enfeksiyonların önlendiğini ve enflamasyon semptomlarının azaldığını saptamıştır. Doğuştan nötropenide iyi yanıt için doz daha yüksek, idiyopatik grupta ise daha düşük dozlarda yanıt alınmıştır. Cevap

alınamayan hastalar doğuştan nötropeniklerin küçük bir bölümü olup, erken kemik iliği transplantasyonu (KIT) yapılmadığı takdirde erkenden kaybedilir. Kemik iliğinde nötrofil üretimini uyaran bu ilaçlar hastanın ihtiyacına uygun doz ve aralıkta cilt altı yolu ile uygulanır. Ateş, titreme, kas ve kemik ağrısı gibi yan etkiler yapabilir. Tedavinin yalnızca başında görüldüğü için tedaviye uyumda sorun oluşturmaz. Kostmann sendromu bölümünde de vurgulandığı gibi G-CSF tedavisinin üzerinde en çok sözü edilen yan etkiyi özellikle doğuştan nötropenik hastalarda malin dönüşüme yol açtığına dair iddialardır. Granülosit koloni stimulan faktör ile kronik nötropenik hastaların yaşam süreleri uzamıştır, bunun sonucunda da malinite gelişimi için zaman kazandırdığı düşüncesi ağırlık kazanmıştır. Zira bu grup hastalarda sadece yaşam süresini uzatmamış, enfeksiyonları da belirgin şekilde azaltarak yaşam kalitesini de çok düzeltmiştir. Bin dokuz yüz seksen yedi-2005 yılları arasında izlenen ağır nötropenik hastalarda (50/422) MDS/lösemi riski %11,8 saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada G-CSF'i en az 10 yıldır kullanan 374 hasta incelendiğinde MDS/AML yıllık gelişme riski %2 olarak saptanmıştır. Bu olgularda 15 yıl sonrasında MDS/AML gelişme riski %22 olarak verilmektedir. Risk >8 µg/kg/gün kullanıma rağmen MNS sayısı <2,1 × 10⁹/L olanlarda daha fazladır (1, 3, 12-14, 18).

Nötropenik bir hastanız olduğunda;

- Toksik görünüyor ve >37,5°C devam eden ateşi varsa hastaneye yatırın.
- Kültürlerini hemen alın (özellikle kan, idrar, boğaz ve varsa enfekte alan).
- Geniş etkili bir antibiyotiği damardan ya da kas içine başlayın (gram negatif etkisi güçlü olmalı).
- Eğer kültürde mikroorganizma ürerse antibiyotik tedavisine 10-14 gün damardan devam edin.
- Eğer kültürde üreme olmazsa ateş düşüp nötropeni düzelene dek antibiyotik tedavisine devam edin (daha önceden nötropenik olduğu bilinen hastalarda bu şart aranmayabilir)
- Hastaları mümkünse tek kişilik odada, ya da enfeksiyonu olmadığından emin olduğunuz bir diğer hasta ile aynı odada yatırın.
- Ziyaretçi ve sağlık çalışanı kısıtlaması yapın.
- Odaya giren her kişinin özellikle ellerini yıkadığından emin olun.
- Deri yüzeyini her girişim öncesinde mutlaka povodin ya da klorheksidinli solüsyonla temizleyin.
- Ağız mukozası, perine, rektumdan yapılacak girişimleri engelleyin (rektal ateş ölçümü, lavman ve rektal tuşe yapılmamalı).
- Ağız ülserleri ve jinjivit varlığında ikincil bakteriyel enfeksiyon gelişmesini engellemek için mutlaka antibiyotik

verin, %3'lük hidrojen peroksitle ağız çalkalaması yaptırın ve yumuşak diş fırçası kullandırın.

- Hastanın tanısı varsa özellikle Kostmann, Shwachman-Diamond ya da ağır nötropeni ise G-CSF 5 µg/kg dozunda başlayın ve nötrofil sayısına göre hızla dozu arttırın.

Nötropenide yenilikler

Nötropenik hastalarda genetik giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Tanı konulamayan, sınıflandırmayan birçok nötropeni hastası tanı almakta ve tedavi yaklaşımı ve izlemi nitelikli olarak yapılmaktadır. Mart 2015'te Avrupa'da gerçekleştirilen doğuştan nötropenilerle ilgili sempozyumda yeni tanımlanan genetik mutasyonlar ve klinik bulguları anlatılmıştır. Bugüne kadar doğuştan nötropeniye yol açan 7 gen mutasyonu (ELANE, CXCR4, SBDS, PT14, HAX1, G6PC3, RUNX1) ve nötropeninin eşlik ettiği çeşitli genetik hastalıklarla birlikte toplam 19 gen defekti tanımlanmıştır (12). Çok yeni tanımlanan JAGN-1 eksikliği de ağır nötropeni nedenlerinden biridir, otozomal çekinik kalıtımla geçer ve G-CSF tedavisi ile nötrofil sayısında yeterince artış saptanmaz (20). Doğuştan nötropeniler içinde RUNX1 ve CSF3R mutasyonları lösemi potansiyeli taşıdığından bu mutasyona sahip hastalarda G-CSF dikkatli kullanılmalıdır (21). Bunun yanında ELANE, SDS veya GATA2 mutasyonu taşıyan hastalarda da lösemi gelişme riski bulunmaktadır (12, 22). ELANE gen mutasyonu hem siklik nötropeni hem de doğuştan nötropeni tablosu ile karşımıza çıkabilir. Siklik nötropeni kliniği görülenlerde AML/MDS gelişmezken, doğuştan nötropeni kliniği olanlarda %15 oranında AML/MDS saptanmıştır (6). Doğuştan nötropenide lösemi riskini belirleyen etmenler nötrofil sayısı, mutasyon tipi ve G-CSF tedavisinin yoğunluğudur. Ağır, doğuştan nötropeni tedavisinde yenilik olarak vitamin B3 (niyasin) ile G-CSF verilmesinin nötrofil sayısını dört haftanın sonunda anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (23). Nötropeni etiolojisini aydınlatırken son yıllarda genetik incelemelerin ışığı altında yeni immün yetmezlik sendromları bulunmuştur. DOCK2 ve DOCK8 eksikliğinde, erken yaşta başlayan invaziv bakteriyel ve viral enfeksiyonlar sözkonusudur. Özellikle DOCK8 eksikliğinde IgE yüksekliği, allerji ve mantar enfeksiyonları daha sık görülmekte iken, DOCK2 eksikliğinde lenfopeni, bozulmuş antikor cevabı, doğal katil hücrelerin ve nötrofilin işlevlerinde bozulma daha belirgindir, bu hastalık kemik iliği transplantasyonu ile tamamen düzelebilmektedir (24).

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.C.; Tasarım - T.C., B.K.; Denetleme - T.C.; Kaynaklar - T.C., B.K.; Malzemeler - T.C., B.K.; Veri top-

lanması ve/veya işlemesi - T.C., B.K.; Analiz ve/veya yorum - T.C., B.K.; Literatür taraması - T.C., B.K.; Yazıyı yazan - T.C., B.K.; Eleştirel İnceleme - T.C.; Diğer - T.C., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek alınmadığını belirtmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Fikir - T.C.; Tasarım - T.C., B.K.; Denetleme - T.C.; Kaynaklar - T.C., B.K.; Malzemeler - T.C., B.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - T.C., B.K.; Analiz ve/veya yorum - T.C., B.K.; Literatür taraması - T.C., B.K.; Yazıyı yazan - T.C., B.K.; Eleştirel İnceleme - T.C.; Diğer - T.C., B.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol* 2002; 39: 75-81. [\[CrossRef\]](#)
- Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, et al. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1004651. [\[CrossRef\]](#)
- Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2011. p. 275-95.
- Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev* 2013; 34: 173-84. [\[CrossRef\]](#)
- Welte K, Zeidler C. Severe congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 307-20. [\[CrossRef\]](#)
- Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res* 2011; 157: 97-8. [\[CrossRef\]](#)
- Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 174-82.
- Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 63-79. [\[CrossRef\]](#)
- Fiorredda F, Calvillo M, Bonanomi S, et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 10-7. [\[CrossRef\]](#)
- Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol* 2002; 39: 121-7. [\[CrossRef\]](#)
- Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol* 2015; 6: 15-24. [\[CrossRef\]](#)
- Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 596-606. [\[CrossRef\]](#)

13. Özbek N. Konjenital nötropenilere genetik bakış. TJH 2009; 26: 1-8.
14. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. Br J Haematol 2009; 144: 459-67. [\[CrossRef\]](#)
15. Roques G, Munzer M, Barthez MA, et al. Neurological findings and genetic alterations in patients with Kostmann syndrome and HAX1 mutations. Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 1041-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Freedman MH, Alter BP. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias. Semin Hematol 2002; 39: 128-33. [\[CrossRef\]](#)
17. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. Br J Haematol 2010; 150: 196-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Klein C. Congenital neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 1: 344-50. [\[CrossRef\]](#)
19. Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2005; 45: 892-901. [\[CrossRef\]](#)
20. Boztug K, Järvinen PM, Salzer E, et al. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. Nat Genet 2014; 46: 1021-7. [\[CrossRef\]](#)
21. Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, et al. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. Blood 2014; 123: 2229-37. [\[CrossRef\]](#)
22. Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. Br J Haematol 2015; 169: 173-87. [\[CrossRef\]](#)
23. Khanna-Gupta A, Berliner N. Vitamin B3 boosts neutrophil counts. Nat Med 2009; 15: 139-41. [\[CrossRef\]](#)
24. Aydin SE, Kilic SS, Aytekin C, et al. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. J Clin Immunol 2015; 35: 189-98. [\[CrossRef\]](#)