

Bendrojo hematologinio tyrimo leukocitų rodiklių pokyčių interpretacija: neutrofilija ir neutropenija

Benas Matuzevičius¹, Gabrielė Jonauskaitė¹, Rėda Matuzevičienė^{2,3}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

³ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras

Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of Laboratory Medicine

El. paštas: benas.matuzevicius@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Įvadas. Bendrasis hematologinis tyrimas (BHT) yra svarbus diagnostikos įrankis kiekvienam gydytojui. Neutrofilai yra imuninės sistemos ląstelės, atsakingos už gynybą nuo bakterinių ir grybinių infekcijų bei dalyvaujančios neinfekcinių uždegiminių ligų, vėžio patogenezeje. Neutrofilai yra gausiausia leukocitų rūšis kraujyje. Jų kiekio pokyčiai, nustatomi BHT, turi reikšmingą poveikį imuninei organizmo funkcijai. Efektyvi šių ląstelių kiekio pokyčių interpretacija, derinama su kitais BHT duomenimis, gali padėti įtarti ligą, įvertinti ligos eigą, diferencijuoti ją nuo kitų ligų. Žinios

apie įmanomą neutrofilijos ir neutropenijos etiologiją ir vadovavimasis diagnostikos algoritmais gali lemti sklandesnį diagnostikos ir gydymo procesą.

Tyrimo tikslas. Atlikti literatūros analizę ir pateikti pagrindines neutrofilų kiekio pokyčių priežastis bei sudaryti diagnostikos algoritmus, padėsiančius diferencijuoti skirtingas ligas, sukeliančias neutrofiliją arba neutropeniją.

Tyrimo metodai. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis laisvos paieškos metodu ir keliomis duomenų bazėmis: PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, įvedus reikšminius žodžius: *neutrophilia, neutropenia, etiology, diagnosis, pathology*. Atrinkta 60 studijų, aktualių tyrimo tikslo sąlygoms patenkinti, neapsiribojant laiku ar išankstiniu atrankos protokolu.

Išvados. Remiantis atlikta literatūros analize sudaryti diagnostikos algoritmai, bendruoju hematologiniu tyrimu nustatčius neutrofiliją arba neutropeniją, padės gydytojui tinkamai identifikuoti būklę, keičiančias neutrofilų kiekį periferiniame kraujyje. Svarbu atsižvelgti į kiekvieno paciento anamnezės, klinikinio ištyrimo duomenis toliau jį siunčiant atlikti kitų tyrimų ar konsultuoti specialistams. Diagnostikos algoritmai skatina rinktis efektyvius ir ekonomiškus metodus diagnozuojant ligą, vertinant ligos dinamiką ir planuojant gydymą, taip mažinant nereikalingų tyrimų žalą ir pagreitinant ligų diagnostiką.

Reikšminiai žodžiai: kraujo tyrimai, bendrasis hematologinis tyrimas, neutrofilija, neutropenija, algoritmas.

ĮVADAS

Neutrofilai (s. polimorfonuklearai – PMN) – granulocitai, turintys būdingą skiltėtą branduolį ir smulkių granulių citoplazmoje. Pagrindinė neutrofilų funkcija – nespecifinė imuninė uždegiminė reakcija, nukreipta į patogeninių mikroorganizmų bei grybų naikinimą. Šią funkciją leidžia vykdyti tam tikros neutrofilų savybės: gebėjimas migruoti į uždegimo židinį, efektoriniais mechanizmais (fagocitoze, degranuliacija, neutrofilų užląsteliniais spąstais (angl. *Neutrophil Extracellular Traps* – NETs) sunaikinti infekcinį uždegimo sukėlėją, išskirti citokinus bei kitus uždegiminius mediatorius, į uždegimo židinį pritraukiančius kitas imunines ląsteles – makrofagus, limfocitus. Tačiau neutrofilų funkcija yra platesnė nei mikroorganizmų naikinimas.

Naujausi duomenys rodo, kad neutrofilai dalyvauja vėžio patogenezeje, darydami įtaką jo progresavimui ir metastazavimo galimybėms, analizuojamos neutrofilų biologinių žymenų panaudojimo galimybės ankstyvai sepsio diagnostikai ir prognozei, atkreipiamas dėmesys į sveikų audinių pažeidimą dėl perteklinės laisvųjų deguonies radikalų sintezės hiperaktyvuotuose neutrofiluose [1–3].

Neutrofilai sudaro absoliučią leukocitų daugumą kraujyje, todėl jų kiekio pokyčiai labai trikdo darnią imuninės sistemos veiklą. Šios ląstelės yra vienos pirmųjų imuninio atsako iniciatorių, gebančių susidoroti su didele patogenų įvairove. Šiai funkcijai užtikrinti reikalingas pakankamas neutrofilų kiekis kraujyje – jis nustatomas bendruoju hematologiniu tyrimu su automatizuota leukograma (BHT). BHT

pateikiamas absoliutus neutrofilų kiekis tūrio vienetu (litre) (NEU#) ir procentinė neutrofilų dalis (NEU%) iš visų leukocitų. Neutrofilija – absoliutaus neutrofilų kiekio padidėjimas aukščiau viršutinės pamatinių verčių intervalo ribos. Neutropenija – absoliutaus neutrofilų kiekio sumažėjimas žemiau apatinės pamatinių verčių intervalo ribos. Suaugusiųjų absoliutaus neutrofilų kiekio pamatinių verčių intervalas yra nuo $1,5 \times 10^9/l$ iki $8,0 \times 10^9/l$ [4]. Vaikų absoliutaus neutrofilų kiekio pamatinių verčių intervalas didesnis, ką tik gimusiam yra nuo $6,0 \times 10^9/l$ iki $26,0 \times 10^9/l$ [5]. Procentinė neutrofilų dalis yra absoliutaus neutrofilų kiekio santykis su absoliučiu leukocitų kiekiu: $NEU\# / WBC\# \times 100\% = NEU\%$. Šis rodiklis parodo santykinį neutrofilų kiekio pokytį, tačiau neleidžia diagnozuoti neutrofilijos ar neutropenijos. Sveiko suaugusio paciento procentinės neutrofilų dalies pamatinių verčių intervalas yra nuo 40 % iki 60 %, pediatrijai pamatiniai intervalai skiriasi pagal amžiaus grupę [6].

Straipsnyje aptariamos pagrindinės neutrofilijos bei neutropenijos priežastys, jų diferencinė diagnostika, remiantis hematologinio analizatoriaus pateiktais BHT rezultatais. Pagal nustatytus neutrofilų kiekio bei papildomų rodiklių pokyčius BHT rezultatas leidžia pasirinkti tinkamą diagnostikos kryptį, refleksiškai laboratorijoje arba gydytojo užsakymu paskirti citomorfologinį kraujo tyrimą (CKT), kuriuo morfologiškai įvertinamos visų kraujodaros kamienų (eritropoezės, leukopoezės ir megakariopoezės) ląstelės ir suskaičiuojama citomorfologinė leukograma. BHT, atliekamas su laboratorijoje inicijuotu CKT, vadinamas refleksiniu BHT (RBHT), o BHT, atliekamas su gydytojo paskirtu CKT, vadinamas užsakomuoju BHT (UBHT). BHT taip pat padeda suplanuoti tolesnius paciento tyrimus bei gali būti naudojamas paciento būklės kitimui vertinti.

Darbo tikslas: bendrojo hematologinio tyrimo rezultatų interpretacija, papildomų tyrimų taikymas ir diferencinių diagnostinių algoritmų sudarymas esant neutrofilų kiekio pokyčiams.

NEUTROFILIJĄ

Neutrofilija yra normalus žmogaus imuninės sistemos atsakas į uždegimą, dažniausiai sukelta bakterinių ir grybinių infekcijų, tačiau gali pasireikšti kitos rūšies uždegimų ir tam tikrų onkologinių ligų atvejais. Neutrofilija gali būti labai didelė ir dėl to pakelti absoliutų leukocitų kiekį ($WBC\#$) $>50 \times 10^9/l$. Tai vadinama leukemoidine reakcija, kuri būdinga tuberkuliozei, *Clostridioides difficile* sukelto infekcijoms, taip pat kai kuriems vaistams ir nehematologiniams navikams [7, 8]. Neutrofilijos priežastys klasifikuojamos įvairiai, tačiau aktualiausia atskirti artefaktinę, pirminę ir antrinę neutrofilijas. Taip pat kliniškai svarbu atskirti, ar neutrofilija ūminė, ar lėtinė.

Artefaktinė neutrofilija

Netinkamai laboratorijoje paruošti kraujo mėginiai gali turėti artefaktų, klaidingai didinančių NEU# BHT rezultatuose. Vienas šių artefaktų – netinkama mėginio antikoaguliacija citrato ar heparino druskomis arba etilendiamintetracto rūgšties (EDTA) druskų sukelta trombocitų agregacija.

Ši priežastis pašalinama mėginį tinkamai sumaišius su kitu antikoagulantu (pvz. EDTA keičiant citrato ar heparino druskomis) ir patikrinant neutrofilų morfologiją CKT [9]. Kitas galimas artefaktas yra krioglobulinų precipitatai, kurie gali atsirasti kraujo mėginį laikant šaltai (labiausiai pasireiškia 4 °C temperatūroje). Šiuo atveju reikėtų pakartotinai ištirti kūno temperatūros kraujo mėginį (apie 37 °C) [10].

Pirminė neutrofilija

Tai yra tokia neutrofilija, kuri kyla dėl hiperneutropoezės kaulų čiulpuose, sutrikus neutrofilų gamybos reguliacijai.

1) Genetiškai paveldėta neutrofilija. Dažniausiai nustatoma vaikų ir naujagimių populiacijoje:

– *Leukocitų adhezijos nepakankamumas.* Tai yra gyvybei pavojinga liga, kai dėl leukocitų adhezijos baltymų funkcijos sutrikimo neutrofilai negali migruoti į uždegimo židinį audiniuose, todėl, pasigaminę kaulų čiulpuose, lieka kraujotakoje. Dėl šios priežasties pacientams pasireiškia dažnos apydančio ir minkštųjų audinių infekcijos be pūlinių formavimosi, užsitęsęs virkštelės atsidalijimas bei didelė neutrofilija BHT (NEU# gali siekti $137 \times 10^9/l$) [11]. Galutinė diagnozė patvirtinama tik tėkmės citometrija.

– *Praeinantis mieloproliferacinis sutrikimas.* Neutrofilija, kaip praeinantis mieloproliferacinis sutrikimas, gali pasireikšti 4–10 % naujagimių, sergančių Dauno sindromu. Nors apie 80 % pacientų per 3 mėnesius ši būklė savaime praeina, tačiau kitai daliai pacientų lieka didelė rizika išsivystyti nepraeančiai ūminei megakarioblastinei leukemijai. Naujagimiui, sergančiam Dauno sindromu, praeinantis mieloproliferacinis sutrikimas diagnozuojamas esant leukocitozei BHT, nustačius blastus CKT ir (ar) trombocitopeniją su organomegalija [12].

– *Kitos įgimtų būklės.* Neutrofilija gali pasireikšti ir esant kitoms įgimtoms būklėms, pvz. paveldimai lėtinei neutrofilijai ir šeiminei šalčio dilgėlinei [13, 14].

2) Lėtinė idiopatinė neutrofilija. Matematiškai neutrofilija apibrėžiama kaip absoliutaus neutrofilų kiekio (NEU#) padidėjimas bent dviem standartiniais nuokrypiais virš populiacijos vidurkio [15]. Todėl labai maža populiacijos dalis gali turėti pagal šį apibrėžimą padidėjusį NEU#, kuris dažniausiai viršija pamatinių verčių intervalą. 2010 m. atlikta retrospektyvioji lėtinės idiopatinės neutrofilijos priežasčių analizė parodė, kad rūkymas ir atsvaris yra galimi šios ligos etiologiniai veiksniai. Taip pat svarbu, kad šios ligos diagnozė nustatoma atmetus kitas diagnozes, ją pavojinga supainioti su lėtine mieloidine leukemija [16].

3) Mieloproliferacinės neoplazijos. Šioms ligoms būdinga nekontroliuojamai padidėjusi kraujo ląstelių gamyba kaulų čiulpuose, todėl BHT nustačius neutrofiliją labai svarbu įvertinti visus klinikinius paciento simptomus, požymius ir kitus tyrimus, leidžiančius patvirtinti ar atmesti šių mirtinų ligų įtarimą. Su neutrofilija susijusios kelios jų:

– *Mielodisplazinė / mieloproliferacinė neoplazija su neutrofilija.* Anksčiau vadinta atipine lėtine mieloidine leukemija, 2022 m. 5-ajame PSO leukemijų klasifikacijos leidime pervadinta, siekiant pabrėžti mišrų displazinį ir proliferacinį šios onkologinės ligos pasireiškimą ir atskirti nuo lėtinės

mieloidinės leukemijos [17]. Dažniausiai pasireiškia 60–76 metų pacientams, būdinga splenomegalija, svorio kritimas. BHT rezultatai rodo neutrofiliją, ligos metu gali pasireikšti anemija ir trombocitopenija. Šią neoplaziją galima įtarti BHT nustačius $WBC \geq 13 \times 10^9/l$ neutrofilų sąskaita ir CKT nustačius $<20\%$ blastų, bet $\geq 10\%$ cirkuliuojančių nebrandžių displaziskų mieloidinių ląstelių [18]. Diagnozė tikslinama gydytojo hematologo.

– *Lėtinė neutrofilinė leukemija*. Tai yra reta mieloidinė neoplazija, pasireiškianti neutrofilija BHT, neutrofilinių granulocitų hiperplazija kaulų čiulpuose ir hepatosplenomegalija. Dažniausiai pacientai nejaučia jokių simptomų ir neutrofilija randama atsitiktinai. Ši liga diagnozuojama BHT nustačius $WBC \geq 25 \times 10^9/l$ ir CKT radus $\geq 80\%$ neutrofilų (segmentuotų ir lazdelinių), $<10\%$ jaunesnių už lazdelinius neutrofilus formų ir nenustačius disgranulopoezės. Taip pat retai gali būti matomi mieloblastai. Tolesnė diagnozė patvirtinama specializuotais kaulų čiulpų biopsijos ir citogenetinėmis tyrimais.

– *Tikroji policitemija*. Nors pagrindinis šios mieloproliferacinės neoplazijos bruožas yra nekontroliuojama eritrocitų gamyba kaulų čiulpuose, tačiau dėl perteklinių citokinų signalų skatinama ir kitų mieloidinių kamienų proliferacija – BHT nustatoma neutrofilinė leukocitozė ir trombocitozė. Dėl padidėjusio kraujo klampumo ir padidėjusios trombozių rizikos sutrinkdama deguonies pernaša į audinius. Pacientai gali skųstis silpnumu, galvos svaigimu, spengimu ausyse, šlubavimu, nemiga. Specifiškesnis simptomas – niežulys, kuris 40 % pacientų gali atsirasti maudantis šilto vandens duše. Manoma, kad tai mastocitų ir bazofilų degranuliacijos padarinys [19]. Kitas svarbus simptomas – eritromelalgija, kuri pasireiškia epizodiniu, dažniausiai pėdų ir plaštakų skausmu ir odos paraudimu. Dažnai yra hepatosplenomegalija, taip pat galimos trombinės embolijos komplikacijos ir kraujavimai. Ši liga diagnozuojama naudojantis PSO nustatytais didžiaisiais ir mažaisiais kriterijais. BHT turi būti padidėjusi hemoglobino koncentracija (HGB) ir hematokritas (HCT) ir turi būti atliekama kaulų čiulpų biopsija diagnozei patvirtinti. CKT radiniai priklauso nuo ligos stadijos. Ligos pradžioje eritrocitai gali būti normochrominiai ir normocitiniai, vėliau gali būti nustatoma poikilocitozė (pvz. lašo formos eritrocitai) ir branduolėti eritrocitai. Taip pat CKT manualinėje leukogramoje bus nustatoma neutrofilija, tačiau nebus matoma blastų [20].

Antrinė neutrofilija

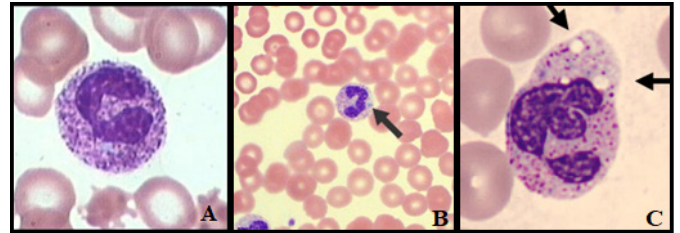
Antrinė neutrofilija yra reakcinė, kylanti ne dėl kaulų čiulpų sutrikimo, bet kaip atsakas į įvairius provokuojančius veiksnius.

1) Infekcija ir uždegimas. Ši priežasčių grupė yra dažniausiai sukelianti antrinę neutrofiliją.

Bakterinių infekcijų metu dažniausiai BHT nustatoma neutrofilija, o atlikus CKT – neutrofilų „poslinkis į kairę“. Tai reiškia, kad kraujyje padaugėja nebrandžių neutrofilų, dažniausiai turima omenyje lazdelinių neutrofilų. Tai rodo suintensyvėjusią neutropoezę ir šis padidėjimas užfiksuojamas citomorfologinėje leukogramoje [21]. Reakciniai neutrofilai

taip pat pakinta kokybiškai, atliekant CKT matoma toksinis neutrofilų grūdėtumas (1 pav., A), *Döhle* kūneliai (1 pav., B) ir toksinė neutrofilų vakuolizacija (1 pav., C). Šie pokyčiai rodo neutrofilų aktyvaciją, dažniausiai siejamą su bakterinėmis infekcijomis ir uždegimu, tačiau jie gali būti ir esant kitoms reakcinėms būklėms. Dažniausiai neutrofiliją sukelia gramteigiamų bakterijų infekcijos (streptokokinės, stafilokokinės infekcijos, leptospirozė). Gramneigiamų bakterijų infekcijos pasireiškia įvairiai, dažniau sukelia neutropeniją. Tuberkuliozė, *C. difficile* infekcija gali sukelti leukemoidinę reakciją [22].

Virusinių infekcijų metu dažniausiai pasireiškia



1 pav. Toksinis neutrofilų grūdėtumas (A), *Döhle* kūneliai (B), toksinė neutrofilų vakuolizacija (C). Adaptuota iš: pathologystudent.com; medschool.co; www.chegg.com

Fig 1. Toxic neutrophil granulation (A), *Döhle* body (B), toxic neutrophil vacuolization (C)

neutropenija, tačiau kai kurios virusinės infekcijos gali pasireikšti ir neutrofilija su atipiniais limfocitais (Epšteino–Bar virusas, vėjaraupių virusas) [23]. Neutrofilų imuniniai mechanizmai, ypač NETs, prisitaike kovoti ir su grybinėmis infekcijomis, ypač *Candida* ir *Aspergillus* genčių grybais, todėl neutrofilija gali būti vienas iš grybinės infekcijos požymių [24].

Ūminės ar lėtinės neinfekcinės uždegiminės ligos – vaskulitai, reumatoidinis artritas, miozitas, lėtinis hepatitas ar uždegiminės žarnyno ligos, taip pat gali būti neutrofilijos priežastis [25]. Ūminis uždegimas ir audinių nekrozė dėl nudegimų, elektros pažeidimų, įvairių infarktų taip pat gali sukelti neutrofiliją [26, 27].

2) Nehematologinės neoplazijos. Solidiniai navikai taip pat gali sukelti neutrofiliją įvairiais mechanizmais. Neutrofilija gali pasireikšti kaip paraneoplazinė leukemoidinė reakcija, sukelta naviko gaminamų neutropoezę skatinančių citokinų. Šiuo atveju neutrofilija gali būti panaši į bakterinę, su neutrofilų „poslinkiu į kairę“ CKT [28]. Šis mechanizmas aprašytas nesmulkiąstelinio plaučių vėžio atvejais [29]. Neutrofiliją taip pat gali sukelti ir solidinių navikų metastazės kaulų čiulpuose, pvz. prostatos vėžio metastazės kaulų čiulpuose [30]. Kiti mechanizmai susiję su gliukokortikosteroidų vartojimu didelėmis dozėmis vėžiui gydyti, taip pat su infekcijomis ir nespecifiniu su vėžiu susijusiu uždegimu.

3) Vaistų sukelta neutrofilija. Vaistai gali padidinti cirkuliuojančių neutrofilų kiekį kraujyje veikdami įvairias neutropoezės grandis. Rekombinantiniai granulocitų ir granulocitų-monocitų kolonijas stimuliuojantys faktoriai (atitinkamai G-KSF ir GM-KSF), vartojami neutropenijai gydyti, tretinoinas, vartojamas ūminėms leukemijoms gydyti, skatina neutropoezę kaulų čiulpuose [31]. Gliukokortikosteroidai ir pleriksaforas sukelia neutrofiliją mobilizuodami subrendusius

neutrofilus iš kaulų čiulpų rezervų ir iš plaučių, kepenų ir blužnies kraujagyslių baseinų, bendrai vadinamų marginaliniu baseinu (angl. *Marginated Pool*) [32]. Katecholaminai sukelia pseudoneutrofiliją, neskatinami neutropoezės, o tik sukeldami neutrofilų demarginaciją – patekimą į cirkuliuojančią kraujotaką iš marginalinio baseino. Litis taip pat gali sukelti neutrofiliją, tačiau tikslus mechanizmas nėra žinomas [33].

4) Kitų veiksmų sukelta neutrofilija. Neutrofilija gali atsirasti dėl įvairių kitų veiksmų, bet nebūtinai visada bus kliniškai reikšminga. Jau minėtą pseudoneutrofiliją gali sukelti ne tik katecholaminai, kaip adrenalinas, bet ir fiziniai ir emociniai dirgikliai, kaip skausmas, šaltis, karštis, psichologinis stresas, gimdymas, anestezija, operacijos, fizinis aktyvumas. Lėtinė idiopatinė neutrofilija taip pat siejama su rūkymu ir nutukimu.

Ūminė ir lėtinė neutrofilija

Kliniškai svarbu išsiaiškinti, ar neutrofilija susijusi su ūmine būkle ar lėtine, kad būtų galima toliau diferencijuoti galimas priežastis. Aptartos neutrofilijos priežastys suklasifikuotos į ūmines ir lėtines 1 lentelėje.

1 lentelė. Ūminės ir lėtinės neutrofilijos etiologija
Table 1. Etiology of acute and chronic neutrophilia

Ūminė neutrofilija	Lėtinė neutrofilija
Infekcijos: bakterinės, grybinės, rečiau virusinės	Infekcijos: lėtinės ir nuolatinės
Ūminiai uždegimai ir audinių nekrozė: nudegimai, traumos, infarktai, vaskulitai, komplemento aktyvacija, podagra	Lėtinės uždegiminės ligos: kolitas, dermatitas, hepatitas, miozitas, nefritas, pankreatitas, periodontitas, reumatoidinis artritas, reumatinė karštinė, vaskulitai, tiroiditas, <i>Sweet</i> sindromas
Vaistai ir kitos medžiagos: rekombinantiniai kolonijas stimuliuojantys faktoriai, adrenalinas, gliukokortikosteroidai, rūkymas, nuodai, vakcinos, endotoksinai	Vaistai ir kitos medžiagos: ilgas gydymas neutrofiliją sukeliančiais vaistais, ličio vartojimas, vaistų hiperjautrumo reakcijos
Fiziniai dirgikliai: temperatūros skirtumai, traukuliai, sportas, skausmas, gimdymas, chirurgija, anestezija	Solidiniai navikai: skrandžio, bronchogeniniai, krūties, inkstų, kepenų, kasos, gimdos, plokščia-ląsteliniai navikai. Retai pasireiškia esant Hodžkino limfomai, kitoms limfomoms, smegenų navikams, melanomai ir dauginė mielomai.
Emociniai dirgikliai: panika, pyktis, didelis psichologinis stresas, depresija	Metaboliniai ir endokrininiai sutrikimai: eklampsija, tirotoksinė krizė, adrenokortikotropinio hormono hiperprodukcija
-	Hematologiniai sutrikimai: lėtinė hemolizė ar kraujavimas, asplenija, mieloproliferacinė neoplazijos, lėtinė idiopatinė leukocitozė
-	Paveldimi sutrikimai: praeinan-tis mieloproliferacinis sutrikimas sergantiems Dauno sindromu, kitos įgimtos būklės

Adaptuota iš: Table 30-2, *Williams Manual of Hematology*, 163 p., 30 skyrius „Neutropenia and Neutrophilia“.

Dažniausiai karščiuojančiam pacientui, kuriam BHT nustatoma neutrofilija ir atlikus CKT – toksiniai neutrofilų pokyčiai bei „poslinkis į kairę“, bus įtariama bakterinė infekcija ar kita uždegiminė būklė. Daug rečiau galima įtarti paraneoplazinę neutrofiliją, tačiau pirma reikia atmesti dažniausias priežastis, todėl rūkymo stažas, vartojami vaistai taip pat turėtų būti vieni svarbiausių anamnezės klausimų. Visgi, BHT nustačius neutrofiliją ir bazofiliją, splenomegaliją, paveiktas kelias ląstelių linijas, CKT aptikus blastus ar jaunesnes nei lazdelines neutrofilų formas, galima įtarti mieloidinę neoplaziją ir siūsti pacientą gydytojo hematologo konsultacijos.

NEUTROPENIJA

Neutropenija yra pavojinga imunosupresijos būklė, pasireiškianti dažnomis ir pasikartojančiomis infekcijomis. Neutropenijos sunkumas tiesiogiai proporcingas infekcijų rizikai: didžiausia infekcijų rizika nustatoma pacientams, turintiems sunkią neutropeniją (NEU# <0,5 × 10⁹/l), mažesnė rizika – vidutinę neutropeniją turintiems pacientams (NEU# nuo 0,5 × 10⁹/l iki 1,0 × 10⁹/l), o mažiausia rizika – lengvą neutropeniją turintiems pacientams (NEU# nuo 1,0 × 10⁹/l iki 1,5 × 10⁹/l ir neutrofilai neturi patologinių morfologinių pakitimų) [34]. Neutropenija gali būti įgimta ir įgyta, tačiau ją sukeliančias priežastis patogiau klasifikuoti pagal patologinės fiziologijos mechanizmus, aiškinančius neutrofilų kiekio sumažėjimo priežastis. Pagrindinės neutropenijos priežasčių grupės yra keturios: neutropoezės sutrikimai, neutrofilų pasiskirstymo ir apykaitos sutrikimai, vaistų sukelta neutropenija bei infekcijų sukelta neutropenija. Tik svarbesnės ir labiausiai paplitusios būklės, sukeliančios neutropeniją, plačiau aprašomos tekste.

Įgimti neutropoezės sutrikimai

1) Sunki įgimta neutropenija (SCN) (s. Kostmann sindromas). Šis neutropoezės sutrikimas paprastai yra paveldimas autosominiu dominantiniu būdu dėl mutacijos neutrofilų elastazės gene *ELANE* ir pasireiškiantis itin mažu (<0,2–0,5 × 10⁹/l) absoliučiu neutrofilų kiekiu BHT [35]. Pacientams pasireiškia dažnos kvėpavimo takų, virškinimo sistemos, odos ir gleivinių infekcijos, taip pat dažni karščiavimai. Pirmą naujagimio gyvenimo mėnesį dažniausiai pasireiškia otitas, gingivitas, enteritas, plaučių uždegimas, peritonitas, bakteriemija, dėl kurios gali išsivystyti sepsis ir sepsinis šokas, taip pat bambos uždegimas po virkštelės nukirpimo [36]. Kartu su šia liga gali pasireikšti ir RAS bei granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus receptoriaus (G-CSFR) genų mutacijos, kurios lemia mielodisplazijos sindromą, o vėliau ir ūminę mieloidinę leukemiją [37].

2) Neutropenija, susijusi su pirminiu imunodeficitu. Ji būdinga pacientams, sergantiems:

– su *X chromosoma susijusia agamaglobulinemija* (angl. *X-linked Agammaglobulinemia*, XLA) (apie 22 % pacientų) [38]. Sergant XLA, mutacija BTK gene gali sutrikdyti neutrofilų proliferacijos mechanizmus ir neutrofilų fermentų funkcijas. Simptomai pasireiškia ankstyvame amžiuje: dažnos prienosinių ančių, gerklės, plaučių ir ausų infekcijos. Ypač pavojingos lėtinės virusinės infekcijos (virusinis hepatitas),

tačiau nuo ūmių trumpalaikių virusinių infekcijų dažniausiai pasveikstama be komplikacijų. Šių pacientų ryklės tonzilės būna neišsivysčiusios arba labai mažos [39];

– *sunkaus sudėtinio imunodeficitu sindromu* (angl. *Severe Combined Immunodeficiency Syndrome, SCID*) (apie 18 % pacientų) [40]. Neutropenijos atsiradimo priežastis gali būti aktyvuoti motinos T limfocitai, kurie slopina naujagimio mielopoezę. Ši neutropenija pasiduoda G-CSF gydymui. SCID simptomai pasireiškia ankstyvame amžiuje ypač sunkiomis virusinėmis infekcijomis, taip pat grybinėmis *Candida* sukeltomis infekcijomis burnos gleivinėje ir kontakto su vystyklais vietose bei *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija;

– *tinkline disgeneze* (angl. *Reticular Dysgenesis*) (beveik visiems pacientams). Tai yra reta SCID forma, sudaranti mažiau kaip 2 % visų SCID atvejų. Dėl bialelinės mutacijos *AK2* gene, paveldimos autosominiu recesyviniu būdu, sutrinkdama ankstyva mieloidinė ir limfoidinė kraujo ląstelių diferenciacija, pacientams būdingas neurosensorinis kurtumas. Ši neutropenija nepasiduoda gydymui G-KSF ir pacientai dažnai kenčia nuo įvairių sunkių infekcijų [41];

– *įprastu kintamuoju imunodeficitu* (angl. *Common Variable Immunodeficiency, CVID*) (apie 8 % pacientų [42]). Sergant CVID, neutropenija pasireiškia dėl autoimuninių mechanizmų, kurie gali būti dėl infekcijų, sepsio, vaistų ir kitų priežasčių, sukeliančių neutrofilų destruktiją. Simptomai pasireiškia ankstyvame suaugusiųjų amžiuje, dažniausiai pasikartojančiomis kvėpavimo takų ir plaučių infekcijomis, kaip pneumonija, bronchitas ir vėliau išsivystančios bronhektazės. Taip pat dažnai pasireiškia virškinimo sistemos simptomai: viduriavimas, malabsorbcija, kepenų funkcijos sutrikimai. Dėl autoimuninių mechanizmų gali išsivystyti krešėjimo sutrikimai, sąnarių tinimai bei čiupiamas limfmazgių ir blužnies padidėjimas. Svarbu ir tai, kad sergantiems CVID piktybinių ligų rizika padidėja nuo 5 iki 12 kartų, palyginti su bendra populiacija, ir dažniausiai tai yra limfoma ir skrandžio vėžys [43];

– *su X chromosoma susijusiu hiperimunoglobulino M sindromu* (angl. *X-linked Hyper-IgM Syndrome*) (apie 50 % pacientų). Šiam sindromui būdingos neutropenijos mechanizmas gali būti autoimuninis – susidarant antikūnams prieš neutrofilų antigenus, arba genetinis – sutrinkdama mielopoezė dėl mutacijos *CD40LG* gene. Šio geno koduojamas baltymas (CD40 ligandas), susijungęs su kaulų čiulpų stromos ląstelių CD40 baltymu, padidina G-KSF ir GM-KSF raišką. Simptomai dažniausiai atsiranda kūdikiams ir vaikams (nuo gimimo iki 4 metų amžiaus), pasireiškia kvėpavimo takų bakterinėmis infekcijomis, oportunistine *Pneumocystis jirovecii* pneumonija bei viduriavimu. Vėlesniame amžiuje sindromas gali komplikuotis kepenų ligomis ir 5–15 % vyriškosios lyties pacientų pasireiškia neurologinių simptomų (dažniausiai dėl neuroinfekcijos) [44].

3) Kremzlinio audinio ir plaukų hipoplazijos sindromas. Tai yra retas autosominis recesyvinis sutrikimas, sukeliamas mutacijos *RMPR* gene, kuris valdo daugiau nei 900 genų, reguliuojančių kaulinio audinio vystymąsi, kraujodarą ir vėžio genezę. Dažniau pasitaiko amišų bei Suomijos gyventojų populiacijose [45]. Sindromu sergantys pacientai yra šviesių smulkių ir retų plaukų, žemo ūgio ir dėl jungiamojo audinio defektų gali turėti įvairių sąnarių nestabilumą (*genu varum*). Taip pat svarbus komponentas yra ir imunodeficitas, sukeltas

ties įgimto, tiek ląstelinio imuniteto sutrikimų – BHT nustatoma neutropenija ir limfocitopenija. Tai lemia dažnus prienosinių ančių, vidurinės ausies ir plaučių uždegimus, o sudėtingos ligos eigos pacientams *Varicella zoster* viruso infekcija dažnai būna mirtina. Šį sindromą turintiems pacientams yra padidėjusi Hiršprungo ligos bei įvairių onkologinių ligų rizika.

4) Shwachman–Diamond sindromas. Šį sindromą apibūdina egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumas, kaulų ir kaulų čiulpų sutrikimai. Pasaulinis paplitimas yra maždaug 1 iš 350 000 [46]. Neutropenija yra pagrindinis hematologinis sutrikimas, trečdaliui pacientų išsivysto anemija ir trombocitopenija. Daugiau nei 20 % pacientų, nepagydytų alogenine kaulų čiulpų transplantacija, išsivysto aplazinė anemija, apie 7 % – mielodisplazinis sindromas ar ūminė mieloidinė leukemija. Simptomai pasireiškia jauname amžiuje, dažniausiai kūdikystėje ar ankstyvoje vaikystėje egzokrininės kasos funkcijos sutrikimais: steatorėja, malabsorbcija, riebaluose tirpių vitaminų trūkumu. Vėliau pastebimos dažnos infekcijos: kvėpavimo sistemos infekcijos, osteomielitas, sepsis. Gali pasireikšti ir gyvybei pavojingi kraujavimai dėl trombocitopenijos.

5) Ciklinė neutropenija. Liga pasireiškia pasikartojančiu, 3–6 dienas truncančiu didelio laipsnio neutrofilų kiekio sumažėjimu kraujyje kas 21 dieną. Kaip ir sunkią įgimtą neutropeniją, šią ligą sukelia *ELANE* geno mutacijos. Manoma, kad jos sukelia pertraukiamą neefektyvią mielopoezę, nors tikslus patologinės fiziologijos mechanizmas nežinomas. Dažniausiai liga prasideda vaikystėje, tačiau išlieka visą gyvenimą ir gali pasitaikyti net įgytų šios ligos variantų. Neutrofilų sumažėjimo periodu pacientai skundžiasi silpnumu, dažnai nustatomos pasikartojančios infekcijos, karščiavimas, gleivinių opos bei limfadenopatija, o sunkios infekcijos, pvz. sepsis, peritonitas, būna retai [47].

Įgimtą neutropeniją gali sukelti ir kitos labai retos būklės, išvardytos 2 lentelėje.

2 lentelė. Labai reti neutropeniją sukeliantys įgimti sutrikimai ir jų paplitimas

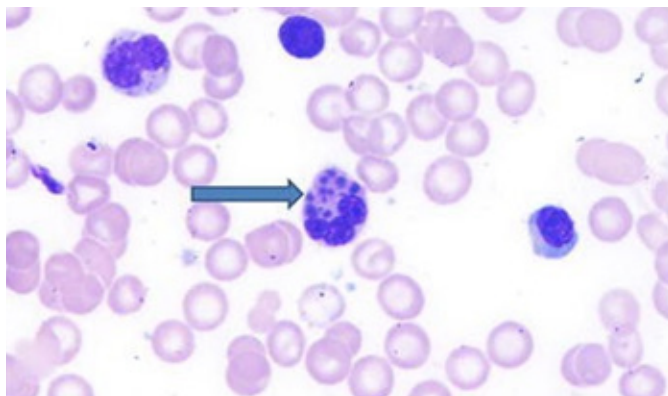
Table 2. Very rare congenital causes of neutropenia and their prevalence

Liga	Paplitimas
<i>Chediak–Higashi</i> sindromas	Aprašyta <500 atvejų
Mielokateksis	Nežinoma
Tingų leukocitų sindromas	Nežinoma
Karpų, hipogamaglobulinemijos, infekcijų ir mielokateksio (WHIM) sindromas	Aprašyti 60–65 atvejai
Ib tipo glikogeno kaupimo liga	Nežinoma
Transkobalamino II stoka	Aprašyta apie 40 atvejų
Neutropenija su disgranulopoeze	Nežinoma

Sudaryta remiantis epidemiologine informacija iš *Orphanet* duomenų bazės.

Įgimtus neutropoezės sutrikimus diagnozuoti sudėtinga. Dažniausiai serga jauni pacientai, nuo pat naujagimystės. Neutropenija gerokai dažniau pasireiškia dėl jatrogeninių, infekcinių ir kitų įgytų priežasčių, todėl prieš įtariant įgimtą neutropeniją pirma reikėtų atmesti galimas įgytas priežastis.

Paciento tyrimo metu svarbūs duomenys yra dažnos infekcijos, gleivinių pažeidimai, vystymosi ir augimo sutrikimai (kremzlinio audinio ir plaukų hipoplazijos sindromas) ar specifinių organų pažeidimo simptomai (*Shwachman–Diamond*, *Chediak–Higashi* sindromai). Tikrosios ligų priežasties paieška prasideda paskyrus BHT, kuriame vertinamas neutropenijos sunkumo laipsnis ir kitų kraujo rodiklių pokyčiai, ypač atkreipiant dėmesį, ar tyrimo rezultatai nerodo kitų citopenijų – tai gali reikšti piktybinę kraujo ligą ar aplazinę anemiją. Dažniausiai esant sunkiai neutropenijai ($NEU\# <0,5 \times 10^9/l$), pacientų būklė būna ūmi: pasireiškia aukšta temperatūra, gerklės skausmu, gali būti odos bėrimų, burnos ir kitų gleivinių uždegimas. Tokiam pacientui reikia skubiai paimti pasėlį, skirti intravenines infuzijas bei plataus spektro antibiotikus. Jei pacientas neturi ūminės infekcijos skundų, jo būklė nėra sunki, tikėtina, kad neutropenija vidutinio sunkumo ar lengva. Šiuo atveju svarbu ištirti paciento gleivines, kvėpavimo takus, čiuopti limfmazgius, kepenis ir blužnį, prireikus skirti instrumentinius tyrimus. BHT nustatytą neutropeniją reikėtų stebėti kelias savaites, kartojant BHT tyrimą ir kartu vertinant paciento būklę. Tai leidžia nustatyti, ar neutropenija praeinanti ($NEU\#$ didėja), ar nuolatinė ($NEU\#$ visada žemiau pamatinio intervalo), ar ciklinė ($NEU\#$ sumažėja kas 21 dieną). Tolesnei diagnostikai atliekamas CKT gali būti naudingas *Chediak–Higashi* sindromo patognomoniniam požymiui nustatyti – matomos gigantinės lizosomos neutrofilų citoplazmoje (2 pav.). Kiti įgimties neutropozės sutrikimams būdingi kaulų čiulpų morfologiniai pokyčiai (mielokateksis, specifinė neutrofilų hemofagocitozė, promielocitozė ir hipereozinofilija) nustatomi specializuotu kaulų čiulpų biopsijos ir kaulų čiulpų tepinėlio tyrimu. Šiuo tyrimu paimama medžiagos ir citogenetiniams tyrimams, kuriais patvirtinama galutinė įgimtos neutropenijos diagnozė [48].



2 pav. Gigantinės lizosomos neutrofilų citoplazmoje.
Sudaryta pagal: Fig. 1, Ganesan N, Kumar PN. *Chediak–Higashi Syndrome in Accelerated Phase*. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018 Jan 1; 34(1): 146–7.

Fig 2. Giant lysosomes in neutrophil cytoplasm

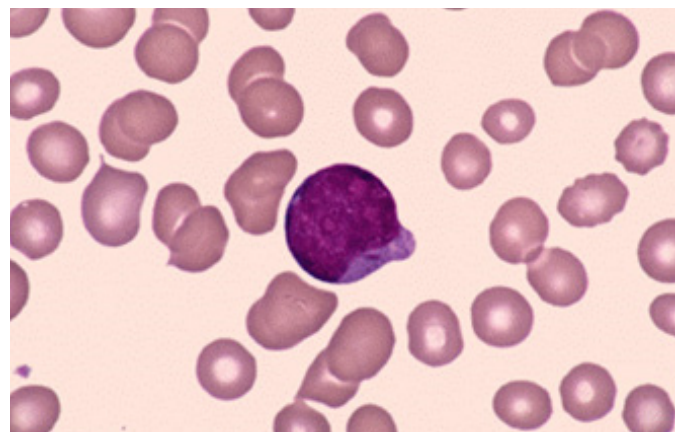
Įgyti neutropozės sutrikimai

1) Hipertenzija sergančių motinų naujagimių neutropenija. Tai yra specifinė neutropenijos rūšis, pasireiškianti naujagimiams ir galinti tęstis iki 1 mėnesio po gimimo. Tikslus šios būklės paplitimas nėra žinomas. Taip pat trūksta naujų literatūros duomenų šios neutropenijos mechanizmui

paaikškinti. Teigiama, kad tai yra mielopozės sutrikimas, sukeltas tam tikrų endogeninių placentos veiksnių. Taip pat yra hipotezių, kad vyksta hiperaktyvi apoptozė ar sumažėja neutropozę stimuliuojančių faktorių. 1989 m. atlikto tyrimo duomenimis, apie 50 % naujagimių, kurių motinos sirgo nėščiųjų hipertenzija, pasireiškė neutropenija [49]. Šios neutropenijos diagnostikai svarbu ankstyvas BHT ir CKT. BHT vertinamas neutropenijos sunkumas, ar nėra kitų citopenijų, taip pat galima stebėti, ar neutropenija išlieka. CKT gali būti reikalingas kitoms galimoms diagnozėms atmesti. Daliai šių naujagimių neutrofilų kiekis pasiekė pamatinį intervalą per 3 dienas po gimimo, kitai daliai neutropenija buvo sunkesnė, tęsėsi iki 1 mėnesio po gimimo. Ilgiau užsitęsusi neutropenija didėja sepsio rizika, ypač labai mažo gimimo svorio naujagimiams. Jei neutropenija išlieka ilgiau nei 2 sav., yra sunki ar atspari gydymui G-KSF, reikalinga vaikų hematologo konsultacija ir kaulų čiulpų biopsija.

2) Lėtinė idiopatinė neutropenija. Ši neutropenijų grupė apima daug panašių būklių, kurių etiologija nėra žinoma ir visi žinomi etiologiniai veiksniai, kaip autoimuninė neutropenija, kaulų čiulpų neoplazija ar citotoksinė terapija, buvo atmesti. Gali būti šeiminė / sporadinė lėtinė idiopatinė suaugusiųjų / vaikų neutropenija. Ji gali pasireikšti bet kuriuo gyvenimo etapu tiek suaugusiems, tiek vaikams. Dažniausiai prieš tai atliktų BHT rezultatai – be pakitimų, iš anamnezės nėra žinomos dažnos infekcijos ir neutropenija atrandama atsitiktinai, kartu gali būti monocitozė. Tiek vaikams, tiek suaugusiems asmenims neutropenija nesukelia padidėjusios infekcijų rizikos, yra gerai toleruojama, o vaikams dažniausiai praeina savaime. Kadangi ši liga diagnozuojama atmetimo būdu, siekiant diferencijuoti nuo hematologinių, autoimuninių ligų ir kitų galimų neutropenijos priežasčių, svarbu atlikti BHT, CKT bei siųsti pacientą hematologo konsultacijos [50].

3) Pirmtakines hemopozės ląsteles pažeidžiančių ligų sukelta neutropenija. Neutropenija gali būti viena iš kaulų čiulpų onkologinių ligų išraiškų. Ūminė mieloidinė leukemija gali sukelti ūmią neutropeniją dėl per didelio mieloblastų kiekio kaulų čiulpuose, trikdančio normalią neutropozę. Neutropenija pasireiškia apie 12 % šių ligonių [51]. BHT taip pat gali būti nustatoma anemija ir trombocitopenija. Po BHT būtinas CKT, kurį atliekant matomi mieloblastai (3 pav.).



3 pav. Mieloblastas su Auerio lazdele.
Sudaryta pagal: medpics.ucsd.edu
Fig 3. Myeloblast with Auer rod

Be kaulų čiulpų onkologinių ligų, neutropeniją gali sukelti ir aplazinė anemija, pasireiškianti pancitopenija dėl mažo hemopoezės ląstelių kiekio kaulų čiulpuose. Šios neutropenijos priežastys yra labai pavojingos paciento gyvybei, todėl svarbu pirma atmesti šias diagnozes. Tam gali prireikti specializuoto kaulų čiulpų biopsijos ir tepinėlio tyrimo, skiriamo gydytojo hematologo.

4) Mitybinių medžiagų stokos sukelta neutropenija. Tam tikrų medžiagų trūkumas organizme gali sukelti neutropeniją. Vitamino B12 stokos sukelta megaloblastinė anemiją dažnai lydi neutropenija. Svarbus mikroelementas neutrofilų brendimui yra varis, jo trūkumas organizme gali sukelti gydymui atsparias anemiją ir leukopeniją, imituojančias mielodisplazinį sindromą. Dažniausiai vario stoka pasireiškia pacientams, kuriems skirtas visiškai parenterinis maitinimas be vario papildų, malabsorbcijos sindromu sergantiems bei tiems, kuriems iš anamnezės žinoma bariatrinė operacija. Valgymo sutrikimais, ypač nervine anoreksija, sergantiems pacientams gali pasireikšti lengva, kartais ir sunki neutropenija dėl mitybos nepakankamumo [52].

5) Grynoji leukocitų aplazija. Tai yra retas įgytas neutropoezės sutrikimas, selektyviai paveikiantis neutrofilų gamybą kaulų čiulpuose. Jos ypatumas yra tas, kad kaulų čiulpuose nerandama nei neutrofilų, nei jų pirmtakinių ląstelių, tačiau išsaugomos likusios kraujo ląstelių linijos. Tikslus mechanizmas taip pat nežinomas, bet siejamas su autoimuniniu, vaistų ar virusų sukeltu pažeidimu. Didesnę riziką susirgti turi autoimuniniu tiroiditu, I tipo cukriniu diabetu, *Goodpasture* sindromu, pirmine biliarine ciroze ir timomomis sergantys pacientai [53].

Neutrofilų apykaitos ir pasiskirstymo sutrikimai

1) Izoimuninė naujagimių neutropenija. Tai yra įgyta būklė, pasireiškianti gimimo metu. Panašiai kaip ir naujagimių hemolizinės ligos atveju, motinos IgG klasės antikūnai, nukreipti prieš specifinius žmogaus neutrofilų antigenus (angl. *Human Neutrophil Antigens*, HNA), paveldėtus iš tėvo, per placentą patenka į vaisiaus kraujotaką ir prisijungia prie joje cirkuliuojančių neutrofilų. Nėra žinoma, ar sunaikinami tik subrendę neutrofilai, ar kartu ir sustabdoma granulopoezė. Dažniausiai tai yra praeinanti neutropenija, tačiau gali imituoti naujagimių sepsį, nes pasireiškia sunkia neutropenija ir bakterinėmis infekcijomis. Atlikus BHT, matoma neutropenija, o CKT nustatoma daugiau nebrandžių neutrofilų formų. Jei skiriami specializuoti hematologiniai ir imunologiniai tyrimai, ląstelingumas kaulų čiulpuose bus normalus, o galutinė diagnozė patvirtinama neutrofilų agliutinacijos ar imunofluorescencijos tyrimais [54].

2) Autoimuninė neutropenija. Platus autoimuninių ligų spektras gali sukelti neutropeniją. Autoimuninių neutropenijų pasaulinis paplitimas yra 1 iš 100 000 vaikų (nuo kūdikystės iki 10 metų) [55]. Dėl autoantikūnų inicijuojamų neutrofilų destruktinių mechanizmų sumažėja kraujyje cirkuliuojančių neutrofilų. Autoimuninės ligos, kuriomis sergant dažnai pasireiškia neutropenija, išvardytos 3 lentelėje.

3 lentelė. Su neutropenija susiję autoimuniniai sutrikimai ir jų bruožai
Table 3. Neutropenia-associated autoimmune disorders and their characteristics

Liga	Neutropenijos ypatumai
Idiopatinė autoimuninė neutropenija	BHT neutropenija, teigiami antineutrofilinių antikūnų tyrimai, kitos būklės atmetos.
Sisteminė raudonoji vilkligė	Dažniausiai ligą lydi limfocitopenija, 20–40 % pacientų pasireiškia ir neutropenija.
Reumatoidinis artritas	Dažniausiai neutropenija pasireiškia dėl gydymui skiriamų vaistų (sulfasalazinas, metotreksatas).
Sjögreno sindromas	Neutropenija dažniausiai lengva, retai būna sunki. Tikslus sukeliantis mechanizmas nežinomas.
Felty sindromas	Klasikinė triada: reumatoidinis artritas, splenomegalija ir neutropenija, kai $NEU\# < 2,0 \times 10^9/l$

Infekcijų sukelta neutropenija

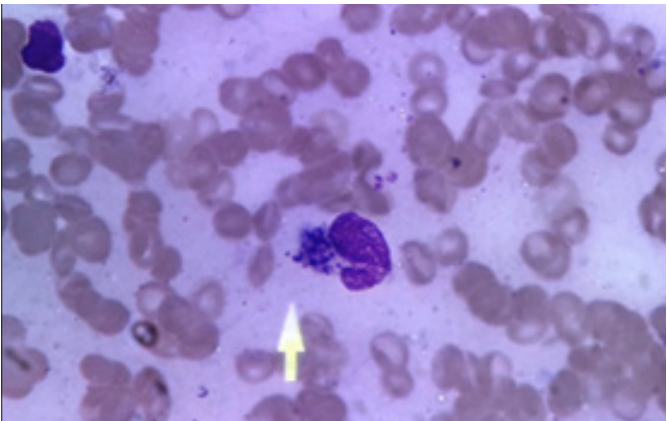
Infekcijų sukelta neutropenija yra dažniausia neutropenijos priežastis suaugusiems pacientams [56]. Sunkiausias uždavinys gydytojui yra diferencijuoti, ar infekcija kyla dėl neutropenijos, ar pati infekcija sukelia neutropeniją. Šiame poskyryje aptariamos infekcijos, kurių patofiziologinė eiga gali sukelti neutropeniją.

1) Virusinės infekcijos. Pagrindiniai virusai, galintys sukelti neutropeniją, yra Epšteino–Bar virusas (EBV), citomegalo virusas (CMV), hepatito virusų grupė, žmogaus herpes virusas 6 (HHV-6), žmogaus imunodeficitą virusas (ŽIV) ir retai SARS-Cov-2 virusas. Odos bėrimus sukeliantys virusai – tymų, raudonukės ir vėjaraupių – pasižymi lengva neutropenija bei limfocitopenija BHT. Vaikams praeinanti vidutinė neutropenija gali pasireikšti užsikrėtus respiracinės sincitijos virusu (RSV), gripo A, gripo B virusais ir parvovirusu. Pacientai dažnai karščiuoja ir infekcijas diferencijuoti galima pagal joms specifinius požymius ir simptomus. BHT nustačius neutropeniją, atliekamas CKT kraujo morfologiniams pokyčiams vertinti. Virusinėms infekcijoms aktualesnis CKT radinys – reakciniai limfocitai, kurie kartu su karščiavimu leidžia įtarti mononukleozinį sindromą.

2) Bakterinės infekcijos. Tipinis imuninės sistemos atsakas į bakterinę infekciją yra neutrofilija ir suintensyvėjusi neutropoezė, CKT identifikuojama kaip jaunų neutrofilų formų pagausėjimas. Visgi, yra bakterinių infekcijų, kurioms labai būdingas $NEU\#$ sumažėjimas žemiau pamatinio intervalo: vidurių šiltinė, *Shigella enteritis* infekcija, bruceliozė, tulieemija, tuberkuliozė ir riketsijų sukeliamos infekcijos [57]. CKT nėra specifinių šioms infekcijoms radinių, gali būti matomi jau minėti toksiniai neutrofilų pokyčiai, tačiau esant karščiavimui ir neutropenijai pravartu atmesti neoplazinę kraujo ligą.

3) Parazitinės infekcijos. Pagrindinės parazitinės neutropeniją sukeliančios infekcijos yra dvi: Kala-azar ir malarija. Kala-azar sukelia *Leishmania donovani*, liga pasižymi karščiavimu, hepatosplenomegalija ir pancitopenija. Atlikus

CKT galima matyti *Leishmania donovani* kūnelius monocituose (4 pav.). Šis tyrimas naudingas ir maliarijos diagnostikai, juo nustatoma maliarijos sukėlėjų įvairovė eritrocituose (5 pav.).



4 pav. *Leishmania donovani* kūneliai monocite. Sudaryta pagal: Fig 3, Ghimire PG, Ghimire P, Adhikari J, Chapagain A. A case report of visceral leishmaniasis and malaria co-infection with pancytopenia and splenomegaly – a diagnostic challenge. BMC Infectious Diseases. 2019 Oct 15; 19(1): 849.

Fig 4. *Leishmania donovani* bodies inside a monocyte

		Plasmodium rūšys			
		Falciparum	Vivax	Malariae	Ovale
Parazito gyvybinio ciklo stadijos	Žiedinė				
	Trofozoito				
	Šizonto				
	Gametocito				

5 pav. *Plasmodium* rūšių morfologija eritrocituose. Sudaryta pagal: Fig. 5, Delahunt CB, Jaiswal MS, Horning MP, Janko S, Thompson CM, Kulhare S, et al. Fully-automated patient-level malaria assessment on field-prepared thin blood film microscopy images. 2019 IEEE Global Humanitarian Technology Conference (GHTC). 2019 Oct; 1–8.

Fig 5. *Plasmodium* species morphology in red blood cells

Su vaistais susijusi neutropenija

Vaistai yra antra dažniausia neutropeniją sukelianti priežastis po infekcijų. Tikslinga atskirti citotoksinių vaistų sukeliamą neutropeniją, kuri atsiranda dėl gydymo chemoterapiniais preparatais (trumpinama chemoterapijos sukelta neutropenija – CIN), ir idiosinkrazinę vaistų sukelimą neutropeniją (IDIN), kuri atsiranda kaip nepageidaujamas vaisto poveikis.

1) Chemoterapijos sukelta neutropenija (CIN). Visi onkologinėmis ligomis sergantys pacientai, kuriems taikoma chemoterapija, turi riziką patirti šią komplikaciją. Ši rizika skiriasi priklausomai nuo paciento veiksmų (amžius, mitybos ir funkcinė būklė, gretutinės ligos), ligos veiksmų (vėžio, nuo kurio gydoma, tipas, išplitimas), taip pat nuo tam tikrų chemoterapijos ypatumų (buvusių ciklų skaičius,

chemoterapijos režimas). Skiriant chemoterapiją, NEU# žemiausia vertė – neutropenijos nadiras – dažniausiai pasiekama per 10–14 dienų po chemoterapijos ciklo, vėliau NEU# grįžta į pamatinį intervalą per 3–4 savaites po gydymo. Neutropenijos nadiro metu pacientams yra didžiausia rizika užsikrėsti ir vėliau mirti nuo infekcijos. Kai pacientas sukarščiuoja $\geq 38,3$ °C (vienkartinė oralinė temperatūra) arba temperatūra laikosi $\geq 38,0$ °C ilgiau nei 1 valandą ir NEU# $<1,5 \times 10^9/l$ – nustatoma febrili neutropenija. Tai yra ūmi infekcinė būklė, kuri diagnozuojama BHT (įvertinti neutropenijos sunkumą), kraujo, šlapimo, gerklės, veninių kateterių ir kitų galimų infekcijos šaltinių pasėliais (infekcijos sukėlėjo identifikacija), ir ji gydoma plataus spektro empirine antibiotikoterapija, vėliau siaurinant spektrą pagal identifikotą infekcijos sukėlėją [58].

2) Idiosinkrazinė vaistų sukelta neutropenija (IDIN). Šio tipo neutropeniją apibrėžia neutropenijos atvejai, pasireiškiantys kaip nepageidaujamas nechemoterapinio vaisto poveikis. Paplitimas JAV yra nuo 2,4 iki 15,4 atvejo, o Europoje – nuo 1,6 iki 9,2 atvejo 1 milijonui gyventojų [59]. Neutropenija gali būti sukeliamą dviem mechanizmais: nuo vaisto dozės priklausomu ir imuniniu. Fenotiazinai, vaistai nuo hipertirozės, chloramfenikolis pasižymi neselektyviu baltymų sintezės sutrikdymu ir ląstelių replikacijos sutrikdymu. Kiti vaistai gali sukelti neutropeniją per imuninius mechanizmus, tačiau tikslūs mechanizmai nėra paaiškinti. Šiuo metu vyrauja haptenu hipotėzė (metabolizuota vaisto molekulė, susijungusi su neutrofilų membranos glikoproteinais, sukelia antikūnų gamybą ir mobilizuoja citotoksinius T limfocitus prieš vaisto ir glikoproteino kompleksą) ir pavojaus signalo hipotėzė (vaistų metabolitai verčia neutrofilus išskirti „pavojaus molekules“, kurios sutrikdo imuninę neutrofilų toleranciją) [60].

Dažniausiai neutropeniją sukeliantys vaistai išvardyti 4-oje lentelėje.

4 lentelė. Neutropeniją sukeliantys vaistai

Table 4. Neutropenia-inducing drugs

Chemoterapiniai preparatai	Nechemoterapiniai preparatai
Alkilinančios medžiagos, antraciklinai, antimetabolitai, kamptotecinai, epipodofilotoksinai, hidroksi-šlapalas, mitomicinas C, taksanai, vinblastinas	Antipsichoziniai vaistai: klozapinas Vaistai nuo epilepsijos: lamotriginas Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių vaistai: prokainamidas, kvinidinas Vaistai nuo hipotirozės: metimazolis, propiltiouracilas Ligą modifikuojantys antireumatiniai vaistai: sulfasalazinas Antimaliariniai vaistai: hidroksichlorokvinas, kvininas Biologinės terapijos vaistai: infliksimabas, rituksimabas Antibiotikai: dapsonas, oksacilinas, penicilinas G, trimetoprimas-sulfametoksazolis, vankomicinas

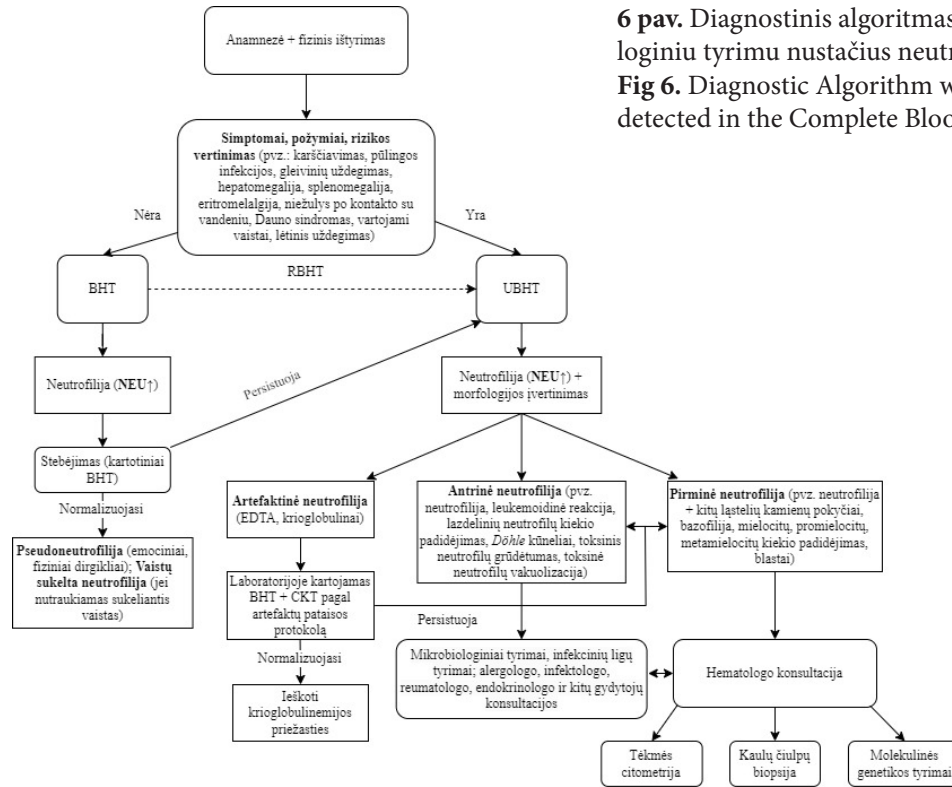
Adaptuota iš: Table 1, Moore D. Drug-Induced Neutropenia: A Focus on Rituximab-Induced Late-Onset Neutropenia. P & T: a peer-reviewed journal for formulary management [Internet]. 2016 Dec 1; Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Drug-Induced-Neutropenia%3A-A-Focus-on-Late-Onset-Moore/063477fd790edbbf01227d650c8ac03aaa778031#extracted>

IŠVADOS

Neutrofilų kiekio pokyčiai yra susiję su didele įvairove ligų, kurios gali būti tiek labai panašios, tiek labai skirtingos. Sunkiausia užduotis – išsiaiškinti neutrofilų kiekio pokyčio priežastį, kuri gali varijuoti nuo temperatūros pokyčių iki kaulų čiulpų onkologinės ligos. Daug informacijos gydytojui suteikia BHT ir CKT tyrimai, kurie padeda priimti tinkamus sprendimus skiriant diagnostškai naudingiausius ir

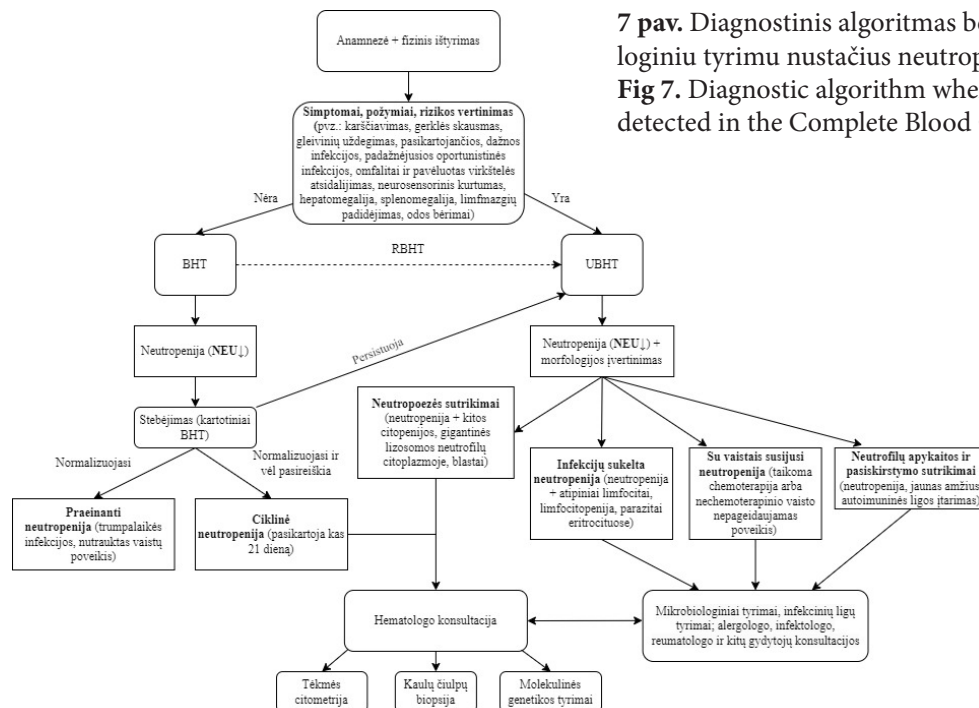
ekonomiškai palankiausius tyrimus konsultuojantis su gydytojais specialistais pagal atitinkamus ne tik kraujo rodiklių, bet ir anamnezės, fizinio paciento ištyrimo bei instrumentinių tyrimų duomenis.

Remiantis šios literatūros analizės duomenimis sudaryti ir pateikti diagnostikos algoritmai (6 pav. ir 7 pav.), apibrėžiantys apibendrintą taktiką, BHT nustačius neutrofiliją ir neutropeniją.



6 pav. Diagnostinis algoritmas bendruoju hematologiniu tyrimu nustačius neutrofiliją

Fig 6. Diagnostic Algorithm when Neutrophilia is detected in the Complete Blood Count



7 pav. Diagnostinis algoritmas bendruoju hematologiniu tyrimu nustačius neutropeniją

Fig 7. Diagnostic algorithm when Neutropenia is detected in the Complete Blood Count

Summary

INTERPRETATION OF CHANGES IN LEUKOCYTE PARAMETERS IN COMPLETE BLOOD COUNT: NEUTROPHILIA AND NEUTROPENIA

Benas Matuzevičius, Gabrielė Jonauskaitė, Rėda Matuzevičienė

Introduction. The Complete Blood Count (CBC) is an important diagnostic tool for every physician. Neutrophils are immune system cells responsible for defense against bacterial and fungal infections and participate in the pathogenesis of non-infectious inflammatory diseases and cancer. Neutrophils are the most abundant white blood cells found in the blood. Their quantitative changes, detected in CBC results, can have a dramatic impact on the immune function of the body. Effective interpretation of these cell count changes, in conjunction with other CBC data, can help suspect a disease, evaluate its course, and differentiate it from other diseases. Knowledge of possible etiologies of neutrophilia and neutropenia and adherence to diagnostic algorithms

can lead to a smoother diagnostic and treatment process.

Aim of the study. To conduct a literature analysis and provide the main causes of neutrophil count changes and develop diagnostic algorithms to differentiate various diseases that cause neutrophilia or neutropenia.

Material and Methods. A literature review was conducted using the free search method and several databases: *PubMed*, *ScienceDirect* and *ResearchGate*, by entering keywords: *neutrophilia*, *neutropenia*, *etiology*, *diagnosis*, *pathology*. A total of 60 relevant studies were selected to meet the research objectives. Neither a predefined search period nor inclusion protocol were applied to this study.

Conclusions. Based on the literature analysis conducted, diagnostic algorithms have been developed helping the physician correctly identify conditions which present with changes in the neutrophil count. It is also important to take into account each patient's history and clinical examination data when further referring the patient for additional tests or specialist consultations. Diagnostic algorithms encourage the use of effective and cost-effective methods for diagnosing the disease, assessing disease dynamics, and planning treatment, thereby reducing the harm of unnecessary tests and expediting the diagnosis of diseases.

Keywords: blood tests, complete blood count, neutrophilia, neutropenia, algorithm.

LITERATŪRA

1. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 2]; 20: 515. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893295/>
2. Burn GL, Foti A, Marsman G, Patel DF, Zychlinsky A. The Neutrophil. *Immunity* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 2]; 54: 1377–91. Available from: <http://www.cell.com/article/S1074761321002508/fulltext>
3. Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 2]; 16: 601–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-019-0222-4>
4. What Are Neutrophils? The Role These White Blood Cells Play in Immune Function [Internet] [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/what-to-know-neutrophils>
5. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* [Internet]. 2008 [cited 2023 Sep 2]; 29: 12–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166617/>
6. Blood differential test [Internet] [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.ucsfhealth.org/medical-tests/blood-differential-test>
7. Camacho LH, Soignet SL, Chaneil S, Ho R, Heller G, Scheinberg DA, et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 [cited 2023 Sep 3]; 18: 2620–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893295/>
8. Portich JP, Faulhaber GAM. Leukemoid reaction: A 21st-century cohort study. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 3]; 42: 134–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765058/>
9. Tangella AV, Peta RK, Yadlapalli DC, Rao DR, Manikanta Swamy M. Ethylene Diamine Tetra Acetate-Induced Pseudo Thrombocytopenia (EDTA-PTCP) in an Adolescent: A Case Report. *Cureus* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 3]; 15. Available from: <https://www.cureus.com/articles/150963-ethylene-diamine-tetra-acetate-induced-pseudo-thrombocytopenia-edta-ptcp-in-an-adolescent-a-case-report>
10. Patel KJ, Hughes CG, Parapia LA. Pseudoleucocytosis and pseudothrombocytosis due to cryoglobulinaemia. *J Clin Pathol* [Internet]. 1987 [cited 2023 Sep 3]; 40: 120–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3818970/>
11. Kambli PM, Bargir UA, Yadav RM, Gupta MR, Dalvi AD, Hule G, et al. Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort of Patients With Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 and 3: A Multicentric Study From India. *Front Immunol* 2020; 11: 612703.
12. Singh A, Mandal A, Guru V, Srinivasan S, Seth R. Transient Abnormal Myelopoiesis: A Varied Spectrum of Clinical Presentation. *J Hematol* 2017; 6: 25–28.
13. Orphanet: Hereditary neutrophilia [Internet] [cited

- 2023 Sep 3]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=279943
14. Zhang W, Yao Z. A Case of Familial Cold Autoinflammatory Syndrome with De Novo NLRP3 Mutation. *Ann Dermatol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 3]; 33: 198. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359844/>
15. Neutrophilia: Practice Essentials, Causes, Development of Neutrophils [Internet] [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/208576-overview>
16. Arteta-Bulos R, Weir AB, Lewis J. Chronic Idiopathic Neutrophilia: Retrospective Analysis of Causes and Consequences. *Blood* [Internet]. 2010 [cited 2023 Sep 3]; 116: 4717–4717. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V116.21.4717.4717>
17. Khoury JD, Solary E, Abal O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms [Internet] [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
18. Fontana D, Elli EM, Pagni F, Piazza R. Myelodysplastic Syndromes/Myeloproliferative Overlap Neoplasms and Differential Diagnosis in the WHO and ICC 2022 Era: A Focused Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 3]; 15: 3175. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437189/>
19. Lelonek E, Matusiak Ł, Wróbel T, Szepietowski JC. Aquagenic Pruritus in Polycythemia Vera: Clinical Characteristics. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 3]; 98: 496–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437189/>
20. Barbui T, Finazzi G. Polycythemia vera. *Chronic Myeloproliferative Disorders* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 3]; 170–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557660/>
21. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2016 [cited 2023 Sep 3]; 457: 46–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27034055/>
22. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. *Williams Hematology*. 9th ed. McGraw Hill; 2015.
23. Naeim F, Rao PN, Song SX, Phan RT. *Atlas of hematopathology: morphology, immunophenotype, cytogenetics, and molecular approaches*. Academic Press; 2018
24. Desai JV, Lionakis MS. The role of neutrophils in host defense against invasive fungal infections. *Curr Clin Microbiol Rep* [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 3]; 5: 181. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306758935/>
25. Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cellular & Molecular Immunology* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 3]; 19: 177–91. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41423-021-00832-3>
26. Laggner M, Lingitz MT, Copic D, Direder M, Klas K, Bormann D, et al. Severity of thermal burn injury is associated with systemic neutrophil activation. *Sci Rep* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 3]; 12: 1654. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359844/>
27. Ma Y. Role of Neutrophils in Cardiac Injury and Repair Following Myocardial Infarction. *Cells* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 3]; 10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359844/>
28. Lichtman MA, Kaushansky K, Prchal JT, Levi MM, Burns LJ, Armitage JO. *Williams Manual of Hematology*. 9th ed. Lichtman MA, editor. New York: McGraw Hill Education; 2017.
29. McCoach CE, Rogers JG, Dwyre DM, Jonas BA. Paraneoplastic leukemoid reaction as a marker of tumor progression in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Commun* 2015; 4: 15–18.
30. Azuma T, Sakai I, Matsumoto T, Ozawa A, Tanji N, Watanabe A, et al. Leukemoid reaction in association with bone marrow necrosis due to metastatic prostate cancer. *Intern Med* [Internet]. 2005 [cited 2023 Sep 3]; 44: 1093–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293925/>
31. Damery E, Solimando DA, Waddell JA. Arsenic Trioxide and Tretinoin (AsO/ATRA) for Acute Promyelocytic Leukemia (APL). *Hosp Pharm* [Internet]. 2016 [cited 2023 Sep 3]; 51: 628. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27034055/>
32. Jia W-Y, Zhang J-J. Effects of glucocorticoids on leukocytes: Genomic and non-genomic mechanisms. *World J Clin Cases* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 3]; 10: 7187–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36158016>
33. Focosi D, Azzarà A, Kast RE, Carulli G, Petrini M. Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Sep 3]; 85: 20–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.0608388>
34. Wey E, Kibbler C. Infections associated with neutropenia and transplantation. *Antibiotics and Chemotherapy* [Internet]. 2010 [cited 2023 Sep 3]; 502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27034055/>
35. Lyu B, Lyu W, Zhang X. Kostmann Syndrome with Neurological Abnormalities: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 3]; 8: 586859. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359844/>
36. Congenital Neutropenia Syndromes | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet] [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/congenital-neutropenia-syndromes>
37. Boxer LA, Arbor A. Severe Congenital Neutropenia: Genetics and Pathogenesis. *Trans Am Clin Climatol Assoc* [Internet]. 2006 [cited 2023 Sep 3]; 117: 13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293925/>
38. Lanlokun M, Borden A, Nieves D, Walter JE, Albright D. X-Linked Agammaglobulinemia Presenting as Neutropenia: Case Report and an Overview of Literature. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 3]; 9:

633692. Available from: [/pmc/articles/PMC8273273/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/633692/)
39. Lackey AE, Ahmad F. X-Linked Agammaglobulinemia. StatPearls Publishing [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549865/>
40. Siddiqi A, Chan A, Garabedian E, Fuleihan R, Yu J, Deshpande D. Characterizing Neutropenia in Severe Combined Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 3]; 147: AB71. Available from: <http://www.jacionline.org/article/S0091674920320418/fulltext>
41. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, et al. Severe combined immunodeficiency--an update. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 3]; 1356: 90–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26235889/>
42. Ghorbani M, Fekrvand S, Shahkarami S, Yazdani R, Sohani M, Shaghaghi M, et al. The evaluation of neutropenia in common variable immune deficiency patients. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 3]; 15: 1225–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31592698/>
43. Pedini V, Pedini V, Verga JU, Terrenato I, Menghini D, Mezzanotte C, et al. Incidence of malignancy in patients with common variable immunodeficiency according to therapeutic delay: an Italian retrospective, monocentric cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 3]; 16: 1–8. Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-020-00451-z>
44. Dunn CP, Morena MT de la. X-Linked Hyper IgM Syndrome. *GeneReviews*® [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1402/>
45. Vakkilainen S, Taskinen M, Mäkitie O. Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: Pathogenesis, clinical course and management. *Scand J Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 3]; 92: e12913. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/sji.12913>
46. Orphanet: Shwachman Diamond syndrome [Internet] [cited 2023 Sep 3]. Available from: https://www.orphanet/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=811
47. Aota K, Kani K, Yamanoi T, Momota Y, Ninomiya M, Yumoto H, et al. Management of tooth extraction in a patient with ELANE gene mutation-induced cyclic neutropenia: A case report. *Medicine* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 3]; 98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574885/>
48. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chanetot CB. Congenital neutropenia: Diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 3]; 6: 1–28. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-6-26>
49. Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics, and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 1989 [cited 2023 Sep 3]; 321: 557–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2761599/>
50. Singh N, Lubana SS, Dabrowski L. Isolated Chronic and Transient Neutropenia. *Cureus* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 3]; 11. Available from: [/pmc/articles/PMC6823038/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/323038/)
51. Wanitpongpan C, Teawtrakul N, Lanamtieng T, Chansung K, Siriyeerachai C, Amampai W, et al. Clinical factors predictive of recurrent febrile neutropenia in adult patients with acute leukemia. *Leuk Res Rep* 2022; 17: 100296.
52. Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Sep 3]; 19: 58–60. Available from: https://journals.lww.com/co-hematology/fulltext/2012/01000/update_on_anemia_and_neutropenia_in_copper.11.aspx
53. Kim PG, Suh J, Adelman MW, Oduro K, Williams E, Brunner AM, et al. Pure White Cell Aplasia and Necrotizing Myositis. *Case Rep Hematol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Sep 3]; 1–5. Available from: [/pmc/articles/PMC4814688/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2814688/)
54. Moerdler S, LaTuga MS. Neonatal Neutropenia. *Neoreviews* [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 3]; 19: e22–8. Available from: [/neoreviews/article/19/1/e22/87297/Neonatal-Neutropenia](https://neoreviews/article/19/1/e22/87297/Neonatal-Neutropenia)
55. Frömling F, Mellor-Heineke S, Gerschmann N, Röbel L, Skokowa J, Welte K, et al. 102 Patients with Primary Autoimmune Neutropenia: An Analysis of the European Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR). *Blood* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 3]; 134: 1039–1039. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-130031>
56. Evaluation of neutropenia – Differential diagnosis of symptoms | BMJ Best Practice US [Internet] [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/893#referencePop9>
57. Munshi HG, Montgomery RB. Evidence-Based Case Review: Severe neutropenia: a diagnostic approach. *Western Journal of Medicine* [Internet]. 2000 [cited 2023 Sep 3]; 172: 248. Available from: [/pmc/articles/PMC1070837/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1070837/)
58. Coyne CJ, Nene RV. Febrile Neutropenia. *Oncologic Emergency Medicine: Principles and Practice: Second Edition* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 3]; 513–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541102/>
59. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *Oncologist* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 3]; 27: 625. Available from: [/pmc/articles/PMC9355811/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/355811/)
60. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program* [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 3]; 2017: 187. Available from: [/pmc/articles/PMC6142577/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28142577/)