

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Martina Zubović

NEUTROPENIJE U DJECE

Diplomski rad

U Rijeci, 2022.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 29.06.2022. u/na Katedri za pedijatriju, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.
2. Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.

Rad sadrži 34 stranice, 12 slika, 10 tablica i 32 literaturna navoda.

## ZAHVALA

Ogromno hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Jeleni Roganović, dr. med. koja je kroz sve ove mjesece izdvajala svoje vrijeme kako bi mi pomogla u pisanju diplomskoga rada i pokazala neizmjereno strpljenje za mene i sva moja pitanja. Nadalje, hvala sestri Nikolini Nadarević na svom trudu i uloženom vremenu.

Hvala čitavoj mojoj obitelji koja je kako u životu tako i za vrijeme studiranja uvijek neiscrpna podrška i izvor snage.

Posebno hvala mom Ivanu što je strpljivo proživio svaki moj ispit kao svoj te dijelio sa mnom i nervozu i veselje.

Naposlijetku, najveće hvala mojim curama Zani, Klari i Tei bez kojih bi studiranje zasigurno bilo puno, puno teže.

## POPIS KRATICA I AKRONIMA

AIN – autoimuna neutropenija (eng. *autoimmune neutropenia*)

ANA – antinuklearna protutijela (eng. *antinuclear antibodies*)

ABN – apsolutni broj neutrofila (eng. *absolute neutrophil count*)

ALPS – autoimuni limfoproliferativni sindrom (eng. *autoimmune lymphoproliferative syndrome*)

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

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

CMV – citomegalovirus

DBA – Diamond-Blackfan anemija

EBV – Epstein-Barr virus

ELANE – neutrofilna elastaza (eng. *elastase, neutrophil expressed*)

FA – Fanconijska anemija

G-CSF – granulocitni čimbenik rasta kolonija (eng. *granulocyte colony – stimulating factor*)

HAX-1 - HCLS1-povezani protein X-1 (eng. *HCLS1-associated protein X-1*)

SDS – Shwachman-Diamond sindrom

VZV – varicella-zoster virus

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Klasifikacija .....	1
1.2. Etiologija.....	2
1.3. Stečene neutropenije.....	2
1.3.1. Neutropenije udružene s infekcijama .....	2
1.3.2. Neutropenije udružene s lijekovima.....	3
1.3.3. Autoimuna neutropenija .....	3
1.3.4. Kronična idiopatska neutropenija.....	4
1.3.5. Neutropenije ostalih uzroka .....	4
1.4. Kongenitalne neutropenije .....	4
1.5. Klinička slika .....	6
1.5.1. Rizik za razvoj infekcije.....	7
1.5.2. Specifični patogeni udruženi s neutropenijom .....	7
1.6. Dijagnostički pristup .....	8
1.7. Principi liječenja.....	8
2. CILJ RADA .....	9
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	9
3.1. Ispitanici .....	9
3.2. Metode ispitivanja .....	10
3.3. Statistička obrada podataka .....	10
4. REZULTATI.....	11

5. RASPRAVA .....	26
6. ZAKLJUČAK .....	29
7. SAŽETAK .....	30
8. ABSTRACT.....	31
9. LITERATURA.....	32

## 1. UVOD

Neutropenija je stanje u kojem je apsolutni broj neutrofila (ABN) u perifernoj krvi manji od  $1,0 \times 10^9/L$  ( $1000/\mu L$ ) kod djece mlađe od jedne godine odnosno manji od  $1,5 \times 10^9/L$  ( $1500/\mu L$ ), kod djece starije od 12 mjeseci te kod odraslih [1]. Glavni su uzroci neutropenije smanjeno stvaranje neutrofila, poremećena distribucija (pseudoneutropenija) te povećana potrošnja neutrofila [2].

Normalne vrijednosti neutrofila različite su ovisno o dobi djeteta. Pri rođenju normalne vrijednosti ABN-a iznose od  $6$  do  $26 \times 10^9/L$ . Dvadeset četiri sata nakon rođenja normalne vrijednosti ABN-a iznose od  $5$  do  $25 \times 10^9/L$ , u dobi od jednog tjedna od  $1,5$  do  $10 \times 10^9/L$ , a u dobi od jednog mjeseca od  $1$  do  $9 \times 10^9/L$ . U dobi od jedne godine normalne vrijednosti ABN-a iznose od  $1,5$  do  $8,5 \times 10^9/L$ , a kod djece starije od 10 godina od  $1,5$  do  $8 \times 10^9/L$  [3].

Učestalost neutropenije ovisi o rasi. Prevalencija je kod pripadnika bijele rase manja od 1%, kod pripadnika crne rase ona iznosi 4 do 5%, kod Meksikanaca oko 0,4%, dok je kod Afrikanaca i Arapa učestalost oko 10% [4].

### 1.1. Klasifikacija

Neutropenija se najčešće klasificira prema težini odnosno broju neutrofila, a tada ju dijelimo na blagu, umjerenu i tešku neutropeniju. U blagoj neutropeniji ABN iznosi između  $1,0 \times 10^9$  i  $1,5 \times 10^9/L$  ( $1000-1500/\mu L$ ), u umjerenoj neutropeniji ABN je  $0,5 - 1 \times 10^9/L$  ( $500-1000/\mu L$ ), a u teškoj neutropeniji ABN je manji od  $0,5 \times 10^9/L$  ( $500/\mu L$ ) [5].

Neutropenije se mogu dijeliti na akutne i kronične te na kongenitalne i stečene. Akutne neutropenije su neutropenije kod kojih se ABN stabilizira unutar 3 mjeseca od postavljanja dijagnoze, dok kod kroničnih neutropenija niži ABN perzistira dulje od 3 mjeseca.

Kongenitalne neutropenije su urođeni poremećaji, a stečene su udružene s različitim čimbenicima koji uzrokuju razaranje ili povećanu potrošnju neutrofila u perifernoj krvi [6-8].

## 1.2. Etiologija

Najčešći uzrok neutropenije u djece jesu infekcije (postinfektivne neutropenije). Najčešće infekcije s neutropenijom su virusne infekcije gornjih dišnih putova. Po učestalosti slijede gastroenteritisi, infekcije donjeg dišnog puta, urinarne infekcije, otitis, oralni mukozitis i konjunktivitis. Neinfektivne neutropenije su najčešće nepoznate etiologije, zatim slijede neutropenije inducirane lijekovima, manjkom vitamina B12, kronična benigna neutropenija, te neutropenije uzrokovane imunološkom deficijencijom, autoimunim limfoproliferativnim sindromom (ALPS) i hemofagocitnom limfohistiocitozom [9].

## 1.3. Stečene neutropenije

Stečene neutropenije su neutropenije kod kojih je snižen ABN posljedica razaranja ili povećane potrošnje neutrofila u perifernoj krvi. Razlikuju se neutropenije udružene s infekcijama, neutropenije udružene s lijekovima, autoimuna neutropenija, kronična idiopatska neutropenija te neutropenije ostalih uzroka [10-12].

### 1.3.1. Neutropenije udružene s infekcijama

Virusne infekcije najčešći su uzrok neutropenije. Najčešći su virus influence, citomegalovirus (CMV), virus hepatitisa, Epstein-Barr virus (EBV), parvovirus B19, adenovirus, Cocksackie virus, varicella-zoster virus (VZV) i rubela virus. Virusi smanjuju stvaranje neutrofila i povećavaju njihovu potrošnju. Neutropenija obično nastupa nekoliko dana prije pojave



simptoma virusne infekcije, a do oporavka neutrofila dolazi nakon prestanka viremije. Od bakterijskih uzročnika najčešći je *S. aureus*, *Brucella*, rikecija i mikobakterija tuberkuloze. Neutropenije udružene s infekcijama najčešće su tranzitorne i spontanog oporavka.

### 1.3.2. Neutropenije udružene s lijekovima

Neutropeniju mogu uzrokovati i brojni lijekovi. Supresija koštane srži ovisna o dozi lijeka udružena je s primjenom citostatika, fenotiazina, polusintetskih penicilina, nesteroidnih protuupalnih lijekova, derivata aminopirina, barbiturata, spojeva zlata, sulfonamida i antitireoidnih lijekova. Neutropenija se razvija 2-3 mjeseca od početka primjene lijeka, a poboljšanje se očekuje za otprilike 10 dana nakon prestanka uzimanja lijeka, ponekad i kasnije. Neutropenija je rijetko posljedica idiosinkrazije na lijekove (antibiotike, antidijabetike, antihistaminike i antihipertenzive), razaranja neutrofila povezanog s razlikama u metabolizmu lijekova (fenotiazina i tiouracila) te stvaranja protutijela protiv kompleksa leukocita i lijeka (fenilbutazon, klorpropamid) [2, 7, 10, 12, 13].

### 1.3.3. Autoimuna neutropenija

Autoimuna neutropenija je posljedica destrukcije neutrofila specifičnim IgM i IgG protutijelima na NA1, NA2, ND1, ND2 i NB1 neutrofilne antigene. AIN može biti primarna ili povezana sa sekundarnim uzrocima [16]. Primarna autoimuna neutropenija najčešća je kod djece mlađe od dvije godine. Čest su podatak u anamnezi ponavljajuće blage infekcije kože i gornjih dišnih puteva. Zlatni standard u dijagnozi je dokaz specifičnih antineutrofilnih autoprotutijela, ali negativan nalaz ne isključuje dijagnozu. Koštana je srž normalna. Prognoza je izvrsna, sa spontanom oporavkom u 90% oboljele djece. ABN je najčešće izrazito nizak, ali

su infekcije blage i antibiotska profilaksa nije potrebna. Teške infekcije vrlo su rijetke, a liječe se sistemskim antibioticima uz granulocitni čimbenik rasta kolonija (G-CSF) [17].

Sekundarna autoimuna neutropenija češća je kod odraslih i liječi se imunosupresivima. U slučaju sekundarne autoimune neutropenije kod djece, treba posumnjati na ALPS. U slučajevima kada je autoimuna neutropenija povezana s hemolitičkom anemijom i trombocitopenijom, treba posumnjati na Evansov sindrom. Uzrok je povećana apoptoza koja je posljedica Fas mutacije [1, 6, 7, 10-12, 16, 17].

#### 1.3.4. Kronična idiopatska neutropenija

Kronična idiopatska neutropenija (CIN) ili kronična benigna neutropenija (CBN) nepoznate je etiologije. Češća je kod djevojčica i kod starije djece te je blage i umjerene forme. Može biti prisutna anemija, eozinofilija i kompenzatorna monocitoza. Koštana srž uredne je ili smanjene celularnosti. Budući da su zalihe neutrofila sačuvane, infekcije su rijetke, a kinetika neutrofila uredna [18, 19].

#### 1.3.5. Neutropenije ostalih uzroka

Stечene neutropenije mogu biti posljedica manjka vitamina B12, bakra i folata, s posljedičnim poremećenim sazrijevanjem neutrofila. Neutropenije su prisutne i kod splenomegalije, leukemije, mijelodisplazije i drugih oštećenja koštane srži [19].

### 1.4. Kongenitalne neutropenije

Kongenitalne neutropenije su rijetki urođeni poremećaji koji se najčešće javljaju tijekom prve godine života.

*Ciklička neutropenija* karakterizirana je teškom neutropenijom koja se redovito ponavlja svakih 21 dan (14-42 dana) s rekurentnim vrućicama i infekcijama, posebice bolnim oralnim mukozitisima te limfadenopatijom. Ove epizode općenito traju 3-6 dana, a između epizoda pacijenti su asimptomatski i broj neutrofila je normalan. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Uzrokovana je mutacijama u genu za neutrofilne elastaze koje uzrokuju neutropeniju ubrzavanjem apoptoze neutrofilnih prekursora [2, 13, 20].

*Kostmannov sindrom* karakterizira teška neutropenija ( $ABN < 0,2 \times 10^9/L$ ) i teške bakterijske infekcije u najranijoj životnoj dobi (omfalitis, otitis, pneumonija, sepsa, kožni i jetreni apscesi) koje mogu dovesti i do životne opasnosti. Najčešće se nasljeđuje autosomno recesivno, a moguće je i autosomno dominantno nasljeđivanje te spontane mutacije. Za ovaj sindrom odgovorne su mutacije u genu za neutrofilne elastaze koje zaustavljaju sazrijevanje neutrofila u koštanoj srži u promijelocitnom/mijelocitnom stadiju [2, 6, 21, 22, 23, 24].

*Shwachman – Diamond sindrom (SDS)* nastaje zbog mutacije u SBDS genu koja uzrokuje poremećaj u ribosomima s posljedičnom disfunkcijom koštane srži, insuficijencijom gušterače i skeletnim poremećajima. Obično se javlja već u ranom djetinjstvu učestalim bakterijskim infekcijama, zastojem u rastu, nepravilnostima kostura, hepatomegalijom i steatorejom [2, 6, 25].

Mijelokaheksija je autosomno dominantna teška neutropenija. Uzrok je smanjena ekspresija antiapoptotičkog proteina Bclx s poremećenim oslobađanjem neutrofila u perifernu krv [2, 21].

*Retikularna disgeneza* je autosomno recesivni poremećaj diferencijacije i proliferacije matične stanice. Prisutne su agranulocitoza, limfoidna hipoplazija, abnormalne T stanice i značajno smanjenje IgA i IgM protutijela. Proizvodnja eritrocita i trombocita je uobičajena, a koštana srž je hipoplastična. Terapija izbora je transplantacija koštane srži u ranoj fazi [2, 6, 20, 21].

*Kongenitalna diskeratoza* je X-vezana bolest karakterizirana hipoplazijom koštane srži, blagom neutropenijom, distrofijom noktiju i kožnom retikularnom hiperpigmentacijom. Neutropenija je pritom blaga i infekcije su rijetke [6, 21].

*Fanconijeva anemija* (FA) je rijetka autosomno recesivna bolest uzrokovana oštećenjem u skupini proteina zaduženih za popravak DNK. Karakterizirana je progresivnim poremećajem funkcije koštane srži te predispozicijom za razvoj hematoloških i nehematoloških malignih bolesti. Klasične značajke uključuju pancitopeniju, abnormalne palčeve, odsutan radijus, nizak rast, hiperpigmentaciju kože uključujući *café au lait* mrlje, abnormalne crte lica (trokutasto lice, mikrocefalija), anomalije bubrega, hipogonadizam i zaostatak u mentalnom razvoju. Oko 30% pacijenata s FA nemaju nijedan od klasičnih fizikalnih nalaza. Dijagnoza se potvrđuje testom lomova kromosoma i genetskom analizom [18, 26].

*Diamond-Blackfan anemija* (DBA) obično se javlja u ranom djetinjstvu kao izolirana anemija, a u 25-40% slučajeva prisutna je i neutropenija. Pacijenti s DBA imaju povećan rizik za razvoj mijelodisplastičnog sindroma i akutne mijeloične leukemije [18, 26].

### 1.5. Klinička slika

Klinička slika kod djece s neutropenijom varira od asimptomatskih oblika do teških recidivirajućih infekcija. Neutropenija je često udružena s infekcijama [4], pretežito na koži i sluznicama (usna šupljina), ali infekcije mogu biti i sustavne sa zahvaćenim dišnim putevima, gastrointestinalnim traktom ili drugim organima [28].

### 1.5.1. Rizik za razvoj infekcije

Rizik za razvoj infekcije nije nužno povezan s težinom neutropenije. S obzirom na to da se u perifernoj krvi nalazi samo 3% od ukupnog broja neutrofila, niske vrijednosti ABN-a koreliraju s većim rizikom za razvoj infekcije jedino ukoliko se radi o pacijentu čije su zalihe neutrofila u koštanoj srži također snižene [27]. Općenito, pacijenti s blagom neutropenijom imaju minimalno povišen rizik za razvoj infekcije, dok oni s umjerenom imaju blago povišen rizik, a oni s teškom neutropenijom su skloni infekcijama. Osim o težini neutropenije, sklonost infekcijama ovisi o dobi pacijenta, trajanju neutropenije i sposobnosti koštane srži [18]. Kod mlađe djece i produljene neutropenije osjetljivost je za infekcije veća. Za obranu od infekcije važno je da je celularnost koštane srži normalna i da je sazrijevanje neutrofila uredno [4].

### 1.5.2. Specifični patogeni udruženi s neutropenijom

Infekcije uzrokuju značajan morbiditet u pacijenata s neutropenijom. Obrazac bakterijskih infekcija i osjetljivost na antimikrobne lijekove značajno se je promijenila tijekom posljednjih desetljeća. Kada je prvi put uvedena empirijska terapija, bakterijemija je prijavljena u manje od 20% febrilnih bolesnika s neutropenijom [29]. Gram-negativne bakterije bile su odgovorne za 60% – 70% ovih infekcija, većinom *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella*. Česte su bile i infekcije uzrokovane *Staphylococcus aureusom* [30]. Studije koje je provela Međunarodna udruga za antimikrobnu terapiju Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma dokumentirale su promjenu u obrascu patogena. Danas je 60-70% bakterijemija uzrokovano gram-pozitivnim kokcima.

Izolirani mikroorganizmi kod pacijenata s neutropenijom su *Staphylococcus spp*, meticilin rezistentni *S. aureus* (MRSA), *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*,

*Escherichia coli*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, anaerobni mikroorganizmi i gljive [31].

### 1.6. Dijagnostički pristup

Za postavljanje dijagnoze važno je uzeti podrobnu anamnezu te napraviti detaljan fizikalni pregled. U anamnezi je posebno važno ispitati postojanje infekcija i/ili rekurentnih febriliteta i obiteljsku anamnezu na postojanje neutropenije [27]. Kod fizikalnog pregleda treba obratiti pozornost na abnormalnosti u tjelesnom izgledu, uvećanje jetre, slezene i limfnih čvorova, te pregledati usnu šupljinu i provjeriti postojanje ulkusa, apscesa i gingivitisa. Od laboratorijskih nalaza važna je kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom koju se preporuča ponoviti nekoliko puta [18]. Razmaz periferne krvi pruža dodatnu informaciju o morfologiji stanica. Ukoliko je prisutna bi- ili pancitopenija, indicirana je punkcija koštane srži. U posebnim slučajevima treba napraviti testove na antineutrofilna protutijela, procjenu stanične i humoralne imunosti, antinuklearna protutijela, razinu bakra, vitamina B12 i folata u serumu, mikrobiološko uzorkovanje te ostale virusološke i serološke pretrage ovisno o kliničkoj slici [4].

### 1.7. Principi liječenja

U odluci o liječenju treba razmotriti uzrok i težinu neutropenije. Blagi slučajevi najčešće ne zahtijevaju liječenje. Virusne infekcije liječe se simptomatski. Ukoliko je pacijent dobrog općeg stanja te ima umjerenu ili tešku neutropeniju, može se liječiti ambulantno. S druge strane, pacijente poremećenog općeg stanja potrebno je hospitalizirati neovisno o težini neutropenije. Kod takvih pacijenata parenteralno se primjenjuju antibiotici širokog spektra, nakon uzorkovanja brisa nosa i ždrijela, urinokulture, hemokulture, a po potrebi i radioloških pretraga

(RTG, ultrazvuk). Kod neutropenijske vrućice smatra se da postoji infekcija i kada izvor infekcije nije jasan [18].

Profilaktička primjena antibiotika je rijetka, a uključuje trimetoprim/sulfametoksazol za profilaksu *Pneumocystis jiroveci* pneumonije kod težih neutropenija s rekurentnim infekcijama. G-CSF ubrzava stvaranje i sazrijevanje neutrofila u koštanoj srži. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica indicirana je kod teških kongenitalnih neutropenija [4].

## 2. CILJ RADA

Cilj je rada analizirati osnovna demografska obilježja, tijek i ishod bolesti u pedijatrijskih pacijenata kojima je postavljena dijagnoza neutropenije na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka. Rezultati ovog istraživanja biti će uspoređeni s dostupnim literaturnim podacima.

## 3. ISPITANICI I POSTUPCI

### 3.1. Ispitanici

Ispitanici su bili pacijenti Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka u dobi od 0 do 18 godina kojima je postavljena dijagnoza neutropenije u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2021. godine. Iz ispitivanja su isključena djeca s malignim bolestima i epizodama febrilne neutropenije. U ispitivanje je uključeno ukupno 57 pacijenata. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Rijeka (klasa: 003-05/22-1/56; ur.broj: 2170-29-02/1-22-2).

### 3.2. Metode ispitivanja

Podatci su analizirani retrogradno iz medicinske dokumentacije u Integriranom bolničkom informacijskom sustavu i arhivi. Analizirani su sljedeći podaci: spol, dob i vrijeme postavljanja dijagnoze, težina i trajanje neutropenije, udruženost s drugim citopenijama, komorbiditeti; potreba za hospitalizacijom; antineutrofilna protutijela, antinuklearna protutijela, molekularna analiza *HAX-1* i *ELANE* gena; mikrobiološki uzorci brisa nosa, ždrijela, urina i krvi; ishod bolesti; udruženost s infekcijama, vrsta infekcija i primijenjena terapija (G-CSF, antimikrobni lijekovi).

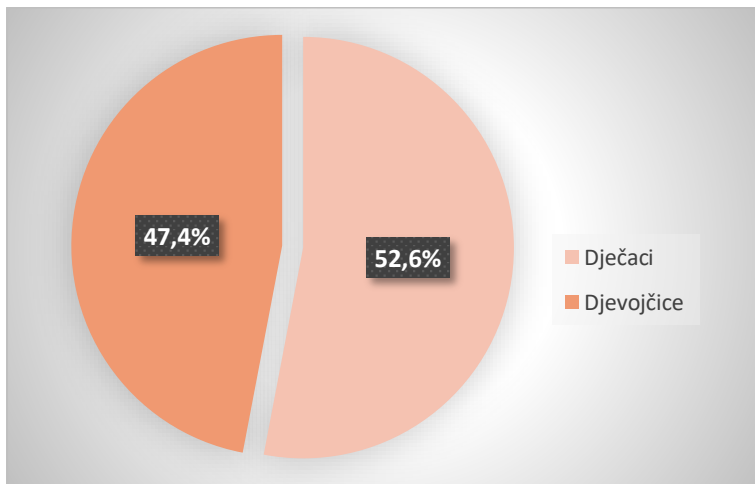
### 3.3. Statistička obrada podataka

Dobiveni podaci su analizirani statistički koristeći Excel program (Microsoft Office 2016), a dobiveni rezultati su prikazani u apsolutnim brojevima i udjelima, grafički i tabelarno metodama deskriptivne statistike.



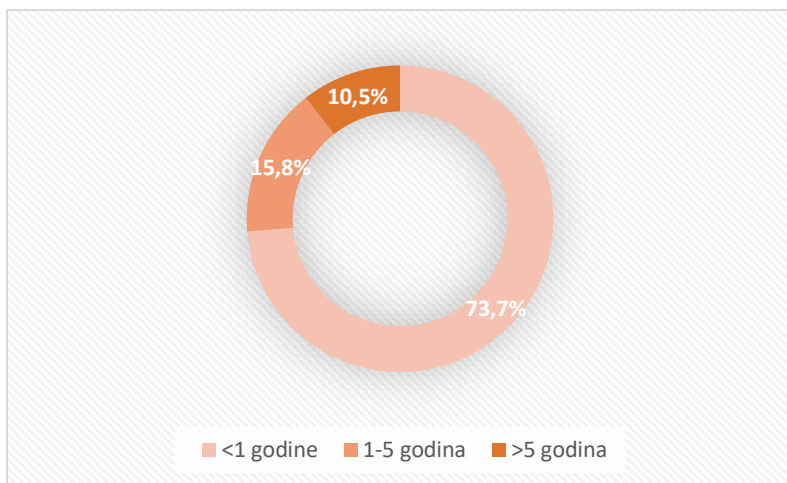
#### 4. REZULTATI

Dijagnoza neutropenije u promatranom razdoblju postavljena je u 57 pacijenata: 30 dječaka i 27 djevojčica (Slika 1).



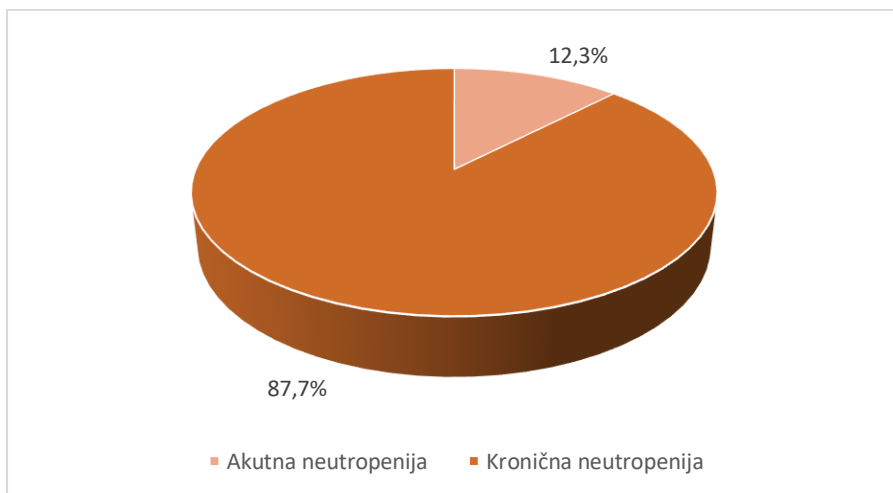
Slika 1. Udio pacijenata s obzirom na spol

Srednja dob kod postavljanja dijagnoze iznosila je 20,2 mjeseca (raspon 15 dana – 12,5 godina). U 42 pacijenta (73,7%) dijagnoza neutropenije je postavljena u prvoj godini života, u 9 (15,8%) pacijenata u dobi od navršene jedne godine do 5 godina, a u 6 (10,5%) pacijenata dijagnoza je postavljena nakon navršenih 5 godina života. Udio pacijenata prema dobi prikazana je na Slici 2.



Slika 2. Udio pacijenata s obzirom na dob

U 50 (87,7%) pacijenata neutropenija je bila kronična, a 7 pacijenata (12,3%) imalo je akutnu neutropeniju (Slika 3).

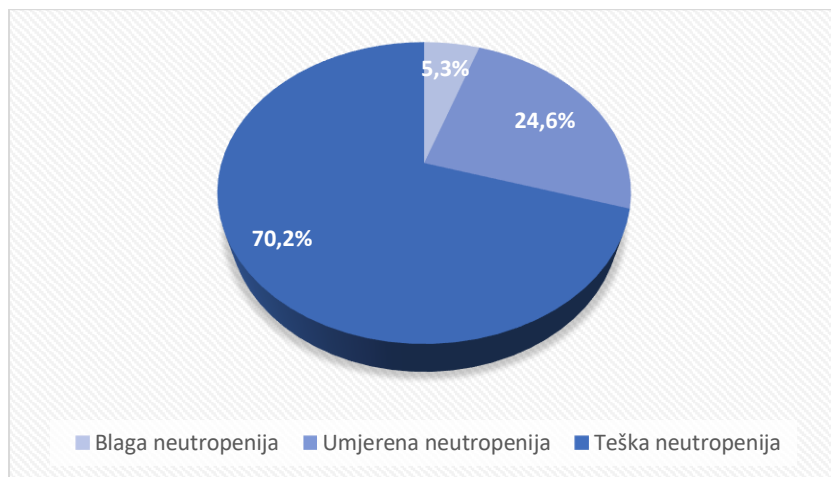


Slika 3. Udio neutropenija s obzirom na trajanje

Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do upućivanja hematologu iznosilo je 1,5 mjeseci (raspon 1 dan – 9 mjeseci), a srednji broj prethodno učinjenih pretraga je 3 (raspon 1 – 13).

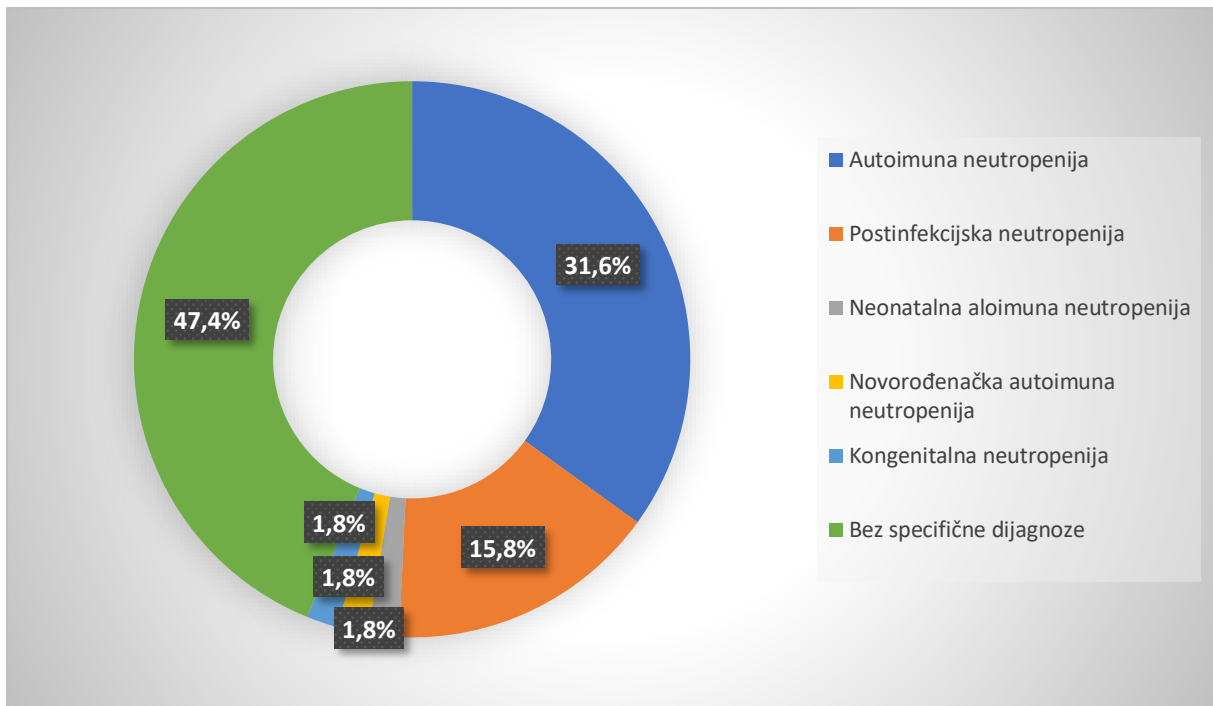
Srednja vrijednost ABN-a kod postavljanja dijagnoze je 507/  $\mu$ L (raspon od 0 do 1410/  $\mu$ L).

Četrdeset (70,2%) pacijenata imalo je tešku neutropeniju, 14 (24,6%) umjerenu, a samo 3 (5,3%) pacijenta su imala blagu neutropeniju. Raspodjela pacijenata prema težini neutropenije prikazana je na Slici 4.



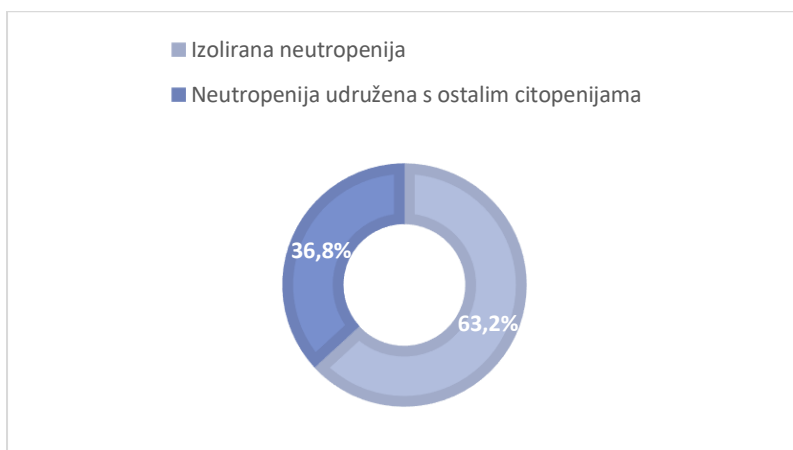
Slika 4. Udio neutropenija s obzirom na težinu neutropenije

Pacijenti su podijeljeni i prema vrsti neutropenije. Osamnaest pacijenata imalo je AIN , 9 postinfekcijsku neutropeniju, 1 neonatalnu aloimunu neutropeniju, 1 novorođenačku autoimunu neutropeniju, 1 kongenitalnu neutropeniju, a za njih 27 nije postavljena specifična dijagnoza. Podatke prikazuje Slika 5.



Slika 5. Udio pacijenata s obzirom na vrstu neutropenije

U 36 (63,2%) pacijenata neutropenija je bila izolirana, a u 21 (36,8%) pacijenta udružena s ostalim citopenijama (Slika 6). Neutropenija je najčešće bila udružena s anemijom (18/21 pacijent), a u 3 pacijenta je bila udružena s trombocitopenijom.



Slika 6. Udio neutropenija s obzirom na udruženost s drugim citopenijama

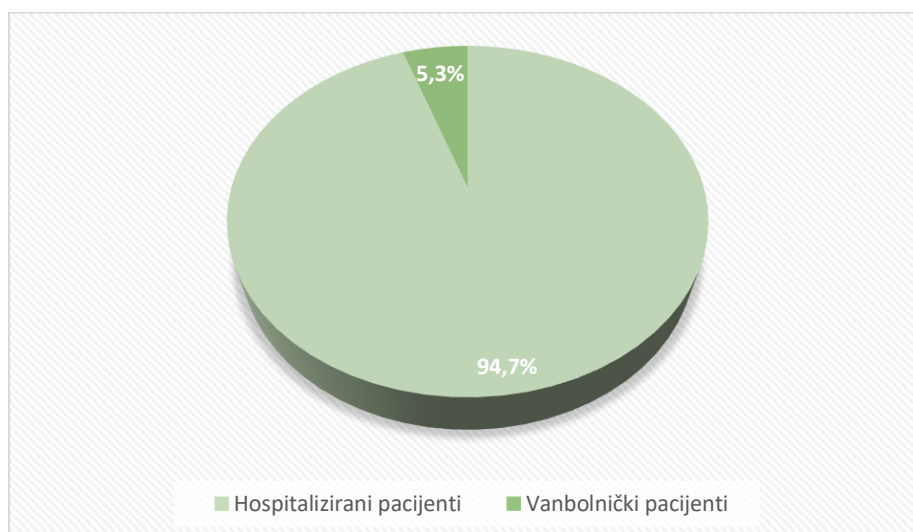
Komorbidity su bili prisutni kod 7 (12,3%) pacijenata. Vrste komorbidity prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Komorbidity u pacijenata s neutropenijom

VRSTA KOMORBIDITETA	BROJ PACIJENATA
NENAPREDOVANJE NA TEŽINI	4
ATOPIJSKI DERMATITIS	2
ALERGIJA	1
BEZ KOMORBIDITETA	50

U 28% slučajeva bila je pozitivna obiteljska anamneza na neutropenije.

Većina pacijenata (54/57) je bila hospitalizirana radi obrade i liječenja neutropenije (Slika 7) .



Slika 7. Udio pacijenata s obzirom na hospitalizaciju

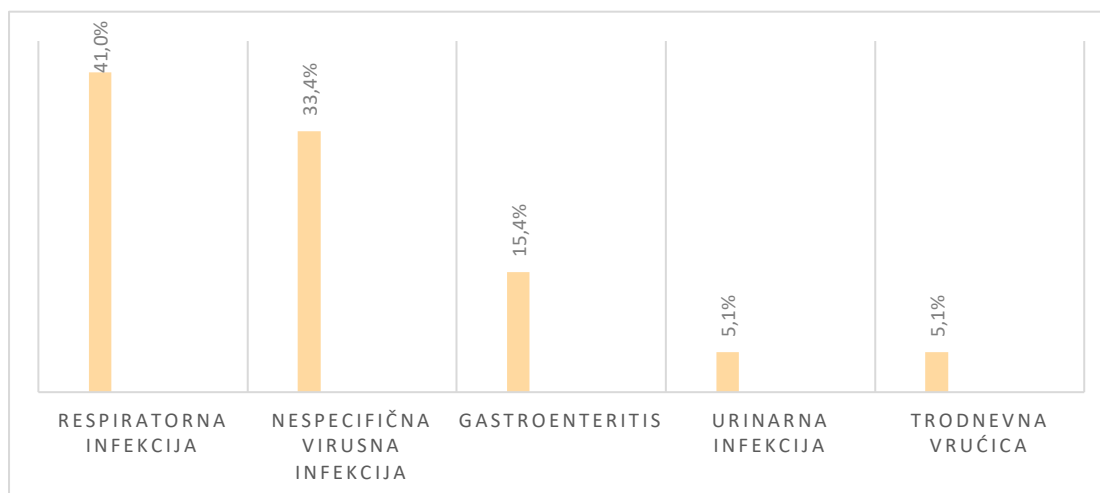
Za vrijeme praćenja pacijenata njih 38 bilo je ponovno hospitalizirano. Najčešća indikacija za hospitalizacije bile su infekcije (28/38 pacijenata), slijedi dodatna dijagnostička obrada (7/28), liječenje anemije (2/38) i primjena G-CSF (1/28). Razlozi hospitalizacije navedeni su u tablici 2.

Tablica 2. Razlozi ponovne hospitalizacije pacijenata

BROJ PACIJENATA	RAZLOG PONOVNE HOSPITALIZACIJE
28	INFEKCIJE
7	DODATNA DIJAGNOSTIČKA OBRADA
2	ANEMIJA
1	PRIMJENA G-CSF*

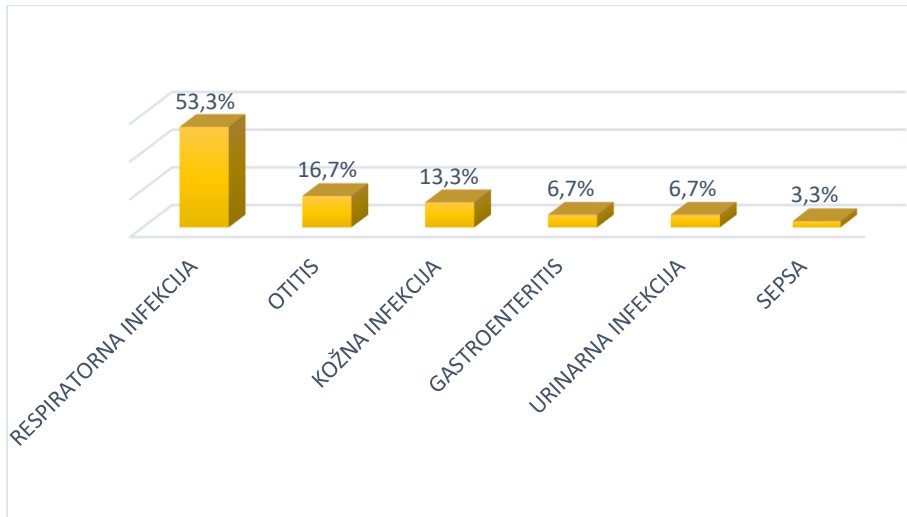
\*G-CSF = granulocitni čimbenik rasta kolonija

Neutropenija je bila inicijalno udružena s infekcijom kod 39 pacijenata. Najčešće su bile respiratorne infekcije (16/39), slijede nespecifične virusne infekcije (13/39), gastroenteritis (6/39), urinarna infekcija (2/39) i trodnevna vrućica (2/39) (Slika 8).



Slika 8. Udio infekcija udruženih s neutropenijom

Tijekom trajanja neutropenije u 20 pacijenata zabilježeno je 30 infekcija. Najčešće su bile respiratorne infekcije (16/30), slijedi otitis (5/30), kožne infekcije (4/30), gastroenteritis (2/30), urinarne infekcije (2/30) i sepsa (1/30) (Slika 9).



Slika 9. Udio ponovnih infekcija tijekom neutropenije

Hemokultura je uzorkovana kod 10 pacijenata, a u jednog je bila pozitivna. Iz hemokulture izoliran je *S. epidermidis*.

Urinokultura je uzeta kod 37 pacijenata, a bila je pozitivna u 4 slučaja. U 3 epizode urinarne infekcije izolirana je *E. coli* (3/4) i u jednoj *Proteus mirabilis*.

Bris nosa je rađen kod 54 pacijenata. Najčešće je izoliran *Staphylococcus spp* (11/54), slijedi *Corynebacterium spp* (4/54), *Streptococcus pneumoniae* (3/54) i *Moraxella catarrhalis* (3/54), te po jedan izolat *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus cloacae* i *Haemophilus influenzae*. Mikrobiološki izolati su prikazani u Tablici 3.

Tablica 3. Mikrobiološki izolati u brisevima nosa

MIKROBIOLOŠKI IZOLATI	BROJ POZITIVNIH BRISEVA
<i>Staphylococcus spp.</i>	11
<i>Corynebacterium spp.</i>	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Enterococcus cloacae</i>	1
<i>Hemophilus influenzae</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1

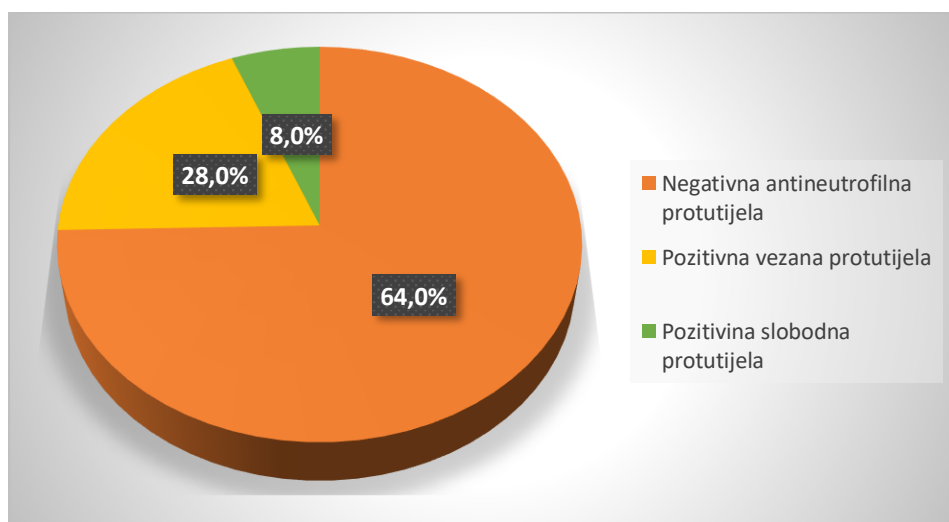
Bris ždrijela rađen je kod 54 pacijenata, a 13 briseva je bilo pozitivno. Najčešći izolat je *Enterococcus cloacae* (5/14), slijedi *Candida albicans* (3/14), *Streptococcus pneumoniae* (2/14), te po jedan izolat *Enterococcus aerogenes*, *Acinetobacter baumani complex* i *Serratia marcescens* (Tablica 4).



Tablica 4. Mikrobiološki izolati u brisevima ždrijela

MIKROBIOLOŠKI IZOLATI	BROJ POZITIVNIH BRISEVA
<i>Enterococcus cloacae</i>	5
<i>Candida albicans</i>	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
<i>Enterococcus aerogenes</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
<i>Acinetobacter baumani complex</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1

Antineutrofilna protutijela su rađena kod 50 pacijenata. Pozitivna protutijela bila su prisutna u 18 (36%) pacijenata: vezana u 14 pacijenata i slobodna u 4 pacijenta (Slika 10).



Slika 10. Udio ispitanika sa negativnim, vezanim i slobodnima protutijelima

Antinuklearna protutijela (ANA) su rađena kod 6 pacijenata i kod samo jednog pacijenta su bila pozitivna.

Molekularna analiza *HAX-1* i *ELANE* gena je rađena kod 7 pacijenata. U niti jednog pacijenta nije dokazana genska mutacija.

Punkcija koštane srži učinjena je u 41 (71,9%) pacijenta. U 36 pacijenata koštana srž je bila normocelularna, u 3 pacijenta hipocelularna sa slabije zastupljenom granulopoezom, a u jednog pacijenta je uzorak bio neadekvatan za analizu. U jednog pacijenta je punkcija koštane srži učinjena 3 mjeseca nakon dijagnoze neutropenije i postavljena je dijagnoza akutne limfatične leukemije.

G-CSF je kao dijagnostičko-terapijski test u prvoj hospitalizaciji primilo 21 dijete: 17 s teškom neutropenijom i 4 s umjerenom neutropenijom (Tablica 5).

Tablica 5. Primjena granulocitnog čimbenika rasta kolonija kao dijagnostičko-terapijskog testa u prvoj hospitalizaciji prema težini neutropenije

TEŽINA NEUTROPENIJE	BROJ PACIJENATA	PRIMJENA G-CSF
BLAGA	3	0
UMJERENA	14	4
TEŠKA	40	17

Terapiju G-CSF je tijekom trajanja neutropenije primalo 17 pacijenata, a svi su imali tešku neutropeniju (Tablica 6).

Tablica 6. Terapija G-CSF u pacijenata s neutropenijom

TEŽINA NEUTROPENIJE	BROJ PACIJENATA	BROJ PACIJENATA
BLAGA	3	0
UMJERENA	14	0
TEŠKA	40	17

Trajnu profilaksu G-CSF nije primalo niti jedno dijete.

Antibiotsku terapiju u prvoj hospitalizaciji je primalo 13 (22,8%) pacijenata, od kojih 5 zbog respiratorne infekcije i 2 zbog gastroenteritisa. Kod 6 pacijenata iz medicinske dokumentacije nije vidljiv razlog primjene antibiotske terapije (Tablica 7).

Tablica 7. Razlozi sistemske primjene antibiotika u prvoj hospitalizaciji

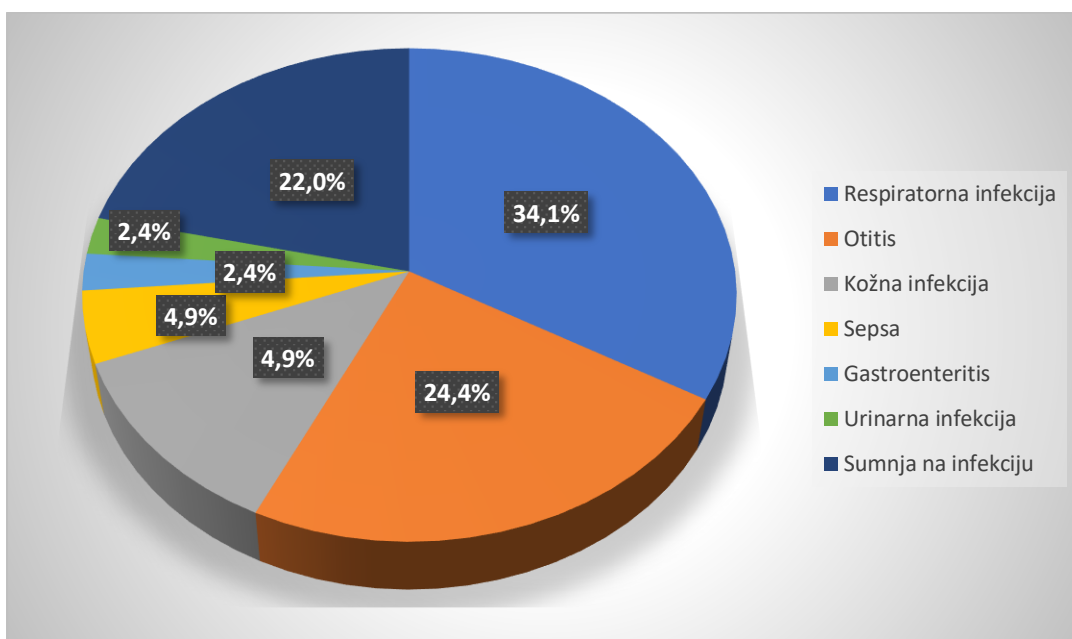
VRSTA INFEKCIJE	BROJ PACIJENATA
RESPIRATORNA INFEKCIJA	5
GASTROENTERITIS	2
NEPOZNATO	6

Najčešće primijenjen antibiotik je bio ceftriakson (6/13), slijede koamoksiklav (2/13), vankomicin (2/13) i tazobaktam/piperacilin, te po jedna primjena azitromicina, linezolida i cefiksima (Tablica 8).

Tablica 8: Sistemske antibiotici u prvoj hospitalizaciji

VRSTA ANTIBIOTIKA	BROJ PROPISIVANJA
CEFTRIAKSON	6
KOAMOKSIKLAV	2
VANKOMICIN	2
TAZOCIN	2
AZITROMICIN	1
LINEZOLID	1
CEFIKSIM	1

Sistemska antibiotsku terapiju je tijekom praćenja (eng. *follow-up*) primalo 19 djece, od kojih su neki pacijenti primali antibiotike u više navrata zbog različitih infekcija. Antibiotik se primijenio u 41 infektivne epizode ili sumnje na infekciju: 14 respiratornih infekcija, 10 otitisa, 4 kožne infekcije, 2 primjene tijekom jedne sepse, 1 gastroenteritisa, 1 urinarne infekcije te u 9 slučajeva zbog sumnje na infekciju (Slika 11). Dvoje pacijenata s kožnom infekcijom je primalo i sistemska i lokalnu terapiju, a u dvoje djece je zbog konjunktivitisa provedena samo lokalna antibiotska terapija.



Slika 11. Udio razloga sistemske primjene antibiotika za vrijeme praćenja

Tablica 9 prikazuje vrstu sistemskih antibiotika koji su se koristili u praćenju (eng. *follow-up*).

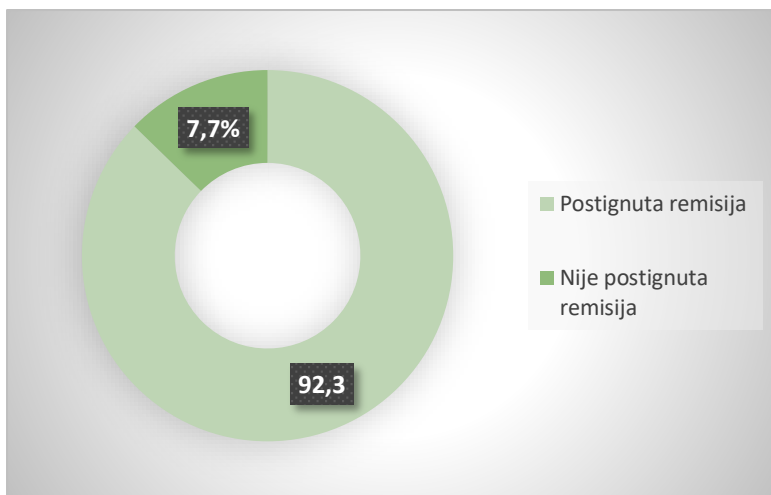
Tablica 9. Sistemski antibiotici u praćenju

VRSTA ANTIBIOTIKA	BROJ PROPISIVANJA
CEFIKSIM	10
CEFTRIAKSON	5
AZITROMICIN	5
KOAMOKSIKLAV	4
CEFPODOKSIM	4
AMOKSICILIN	3
CEFUROKSIM	1
CIPROFLOKSACIN	1
CEFEPIM	1

Niti jedan pacijent nije primao trajnu profilaksu antibioticima.

Medijan praćenja pacijenata s neutropenijom iznosi 22,4 mjeseca, s rasponom od 1 do 64 mjeseca.

Pet pacijenata je izgubljeno iz praćenja (eng. *lost to follow-up*). Od 52 pacijenta njih 48 (92,3%) je postignulo remisiju, a kod 4 (7,7%) neutropenija perzistira. Srednje vrijeme do remisije je iznosilo 13 mjeseci (raspon 0 - 46 mjeseci) (Slika 12).



Slika 12. Udio postignute remisije

Remisija je postignuta u svih pacijenata s blagom i umjerenom neutropenijom, te u 77,5% (31/40) pacijenata s teškom neutropenijom (Tablica 10).

Tablica 10. Podjela pacijenata prema postignutoj remisiji s obzirom na težinu neutropenije

VRSTA NEUTROPENIJE	BROJ PACIJENATA	BROJ POSTIGNUTIH REMISIJA
BLAGA	3	3
UMJERENA	14	14
TEŠKA	40	31

Medijan praćenja bio je 22,4 mjeseca (raspon 1 – 64 mjeseca).

## 5. RASPRAVA

Kroz ovo se retrospektivno istraživanje analiziralo demografske karakteristike, tijek i ishod neutropenije kod pacijenata liječenih na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2021. godine.

Neutropenija je bila podjednako zastupljena kod obaju spolova (52,6% dječaka i 47,4% djevojčica). Srednja dob kod postavljanja dijagnoze iznosila je 20,2 mjeseca (raspon 15 dana - 12,5 godina). Neutropenija je bila najčešća kod djece u prvoj godini života (73,7%), zatim u dobnoj skupini od jedne do 5 godina (15,8%), a najrjeđa u djece starije od 5 godina (10,5%). Naši rezultati o spolnoj i dobnoj distribuciji u skladu su s podacima iz literature [9,32].

Većina pacijenata (87,7%) imala je kroničnu formu neutropenije s trajanjem duljim od 3 mjeseca.

Srednja vrijednost ABN-a kod postavljanja dijagnoze je 507/ $\mu$ L, sa širokim rasponom od 0 do 1410/ $\mu$ L. Tešku neutropeniju imalo je 70,2% pacijenata, umjerenu 24,6%, a blagu 5,3% pacijenata. U spomenutom istraživanju Ozdemira i sur. blagu neutropeniju imalo je 25,5% pacijenata, umjerenu 38,3%, a tešku 36,2% pacijenata. Srednja vrijednost ABN-a kod prijema je bila 600/ $\mu$ L (raspon 300 – 970/ $\mu$ L) [9].

Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do upućivanja hematologu iznosilo je 1,5 mjeseci (raspon 1 dan – 9 mjeseci), a srednji je broj prethodno obavljenih pretraga 3 (raspon 1 – 13).

Prema etiologiji, najčešće su zastupljene AIN (31,6%) i postinfekcijska neutropenija (15,8%). Po jedan je pacijent (1,8%) imao dijagnozu neonatalne aloimune, neonatalne autoimune i kongenitalne neutropenije. U 47,4% pacijenata nije postavljena specifična dijagnoza. U studiji Jince i suradnika samo 0,5% djece je imalo AIN, ali je istraživanje provedeno na izuzetno



heterogenoj skupini od 3488 hospitaliziranih pacijenata, od kojih je kod većine neutropenija bio isključivo slučajni nalaz [32].

U 36 (63,2%) pacijenata neutropenija je bila izolirana, a u 21 (36,8%) pacijenta udružena s ostalim citopenijama. Neutropenija je najčešće (18/21 pacijent) bila udružena sa sideropeničnom anemijom što se može objasniti mladom životnom dobi pacijenata u kojih je deficit željeza najčešći. Tri pacijenta imala su uz postinfekcijsku neutropeniju i blagu trombocitopeniju.

Kod 12,3% pacijenata je utvrđeno postojanje komorbiditeta. Najčešće se radilo o nenapredovanju na težini (7,0%), atopijskom dermatitisu (3,5%) i najrjeđe o alergiji (1,8%). U 28% slučajeva obiteljska je anamneza bila pozitivna. Hospitalizirano je bilo 94,7% pacijenata, dok je u studiji Ozdemira i sur. hospitalizirano 45,7% pacijenata s neutropenijom [9].

Antineutrofilna protutijela su rađena kod 50 pacijenata, a dokazana su u njih 18 (vezana u 14 i slobodna u 4 pacijenta). Punkcija koštane srži učinjena je u 41 (71,9%) pacijenata i u većine je bila normocelularna. U jednog pacijenta je punkcija učinjena 3 mjeseca nakon neutropenije i postavljena je dijagnoza akutne limfatične leukemije. Molekularna analiza HAX-1 i ELANE gena učinjena je kod 7 (12,3%) pacijenata, a u niti jednog nije dokazana genska mutacija. U studiji Ozdemira i sur. genska analiza je učinjena u 23,3% pacijenata, a također nije dokazana genska mutacija [9].

G-CSF je u prvoj hospitalizaciji kao dijagnostičko terapijski test primilo 36,8% djece s umjerenom i teškom neutropenijom. Tijekom praćenja je 29,8% pacijenata (svi s teškom neutropenijom) primalo terapiju G-CSF-om, što je usporedivo s rezultatima rumunjske studije u kojoj je 22% pacijenata primalo G-CSF tijekom praćenja [32]. Trajnu profilaksu G-CSF-om nije primao niti jedan pacijent u istraživanju koje je provedeno u okviru ovog diplomskog rada.

Najčešće su neutropeniji prethodile respiratorne infekcije (41,0%) zatim nespecifične virusne infekcije (33,4%), gastroenteritis (15,4%), urinarne infekcije (5,1%) i trodnevna vrućica (5,1%). Tijekom neutropenije najčešće su bile respiratorne infekcije (53,3%), zatim otitis (16,7%), kožne infekcije (13,3%), gastroenteritis (6,7%), urinarna infekcija (6,7%) i sepsa (3,3%). U istraživanju Ozdemira i suradnika neutropeniji je najčešće prethodila infekcija gornjeg respiratornog sustava (38,4%), zatim slijede infekcije gastrointestinalnog trakta (6,4%), donjeg respiratornog sustava (5,3%), uroinfekcije (3,2%), otitis (2,0%), oralni mukozitis (2,0%) i konjunktivitis (1,1%) [9]. U studiji Jance i sur. 66,7% svih infekcija tijekom neutropenije bile su infekcije respiratornog sustava, slijedi otitis (12,5%) i enterokolitis (12,5%), te infekcije urinarnog trakta (8,3%) [32].

Hemokultura je uzeta kod 17,5% naših pacijenata, a bila je pozitivna u jednog (1,8%) pacijenta u kojeg je izoliran *S. epidermidis*. U turskom istraživanju hemokultura je bila uzeta kod 43,3% pacijenata, a bila je pozitivna u 5,6% slučajeva (*S. hominis* i *P. aeruginosa*) [9]. Urinokultura je uzeta kod 64,9% naših pacijenata, a bila je pozitivna u 4 slučaja (*E. coli* i *Proteus mirabilis*). Bris nosa i ždrijela je rađen u 94,7% slučajeva. Bris nosa bio je pozitivan u 44,4% slučajeva, a bris ždrijela u 24,1%.

Antibiotsku terapiju je za vrijeme prve hospitalizacije primalo 22,8% djece, najčešće zbog respiratornih infekcija (38,5%), a najčešće primijenjen antibiotik je bio ceftriakson. Sistemska antibiotsku terapiju za vrijeme praćenja primalo je 33,3% pacijenata, najčešće zbog respiratornih infekcija i otitisa, a najčešće su primijenjeni cefalosporini. Antibiotsku profilaksu nije primao niti jedan pacijent što je u skladu s podacima iz literature [32].

Od 52 pacijenata koji su praćeni do završetka ovog istraživanja, remisija je postignuta kod 92,3% pacijenata. Prosječno vrijeme do remisije je iznosilo 13 mjeseci, što je u skladu s podacima iz literature [32].

## 6. ZAKLJUČAK

Neutropenija je u dječjoj dobi relativno čest nalaz, ali je uglavnom benignog tijeka te završava potpunim ozdravljenjem. Distribucija prema spolu je podjednaka, a daleko se najčešće javlja u dobi mlađoj od godine dana. Većinu neutropenija činile su kronične i teške neutropenije, dok su terapijske intervencije i komplikacije bile rijetke. Većina neutropenija nema specifičnu dijagnozu niti dovoljan broj ponavljanja testa na antineutrofilna protutijela, a od onih koje imaju specifičnu dijagnozu najčešće su prisutne bile autoimune neutropenije. Iako neutropenije najčešće imaju vrlo dobar ishod, preporuka je da se pacijenti prate sve do potpunog izlječenja neovisno o težini i trajanju neutropenije.

## 7. SAŽETAK

Neutropenija jest čest nalaz u pedijatrijskoj praksi. Cilj je ovoga rada ispitati demografske značajke, tijek i ishod neutropenije u 57 djece (30 dječaka i 27 djevojčica) liječene na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka, tijekom desetogodišnjeg razdoblja (2012.-2021. godine). Onkološki su pacijenti s febrilnom neutropenijom isključeni iz istraživanja. Prosječna dob je bila 20,2 mjeseca (raspon 15 dana – 12,5 godina). Prosječno vrijeme od pojave neutropenije do upućivanja u bolnicu je bio 1,5 mjesec (raspon 1 dan – 9 mjeseci). Četrdeset (70,1%) pacijenata je imalo tešku neutropeniju, 14 (24,6%) umjerenu i 3 (5,3%) blagu. Prosječni apsolutni broj neutrofila (ABN) kod prijema je bio 507/ $\mu$ L (raspon 0 – 1410/ $\mu$ L). Kroničnu neutropeniju je imalo 50 (87,7%) pacijenata. Osamnaest (31,6%) pacijenata imalo je autoimunu neutropeniju, 9 (15,8%) postinfekcijsku, po 1 (1,8%) neonatalnu autoimunu, neonatalnu autoimunu i kongenitalnu neutropeniju, a u 27 (47,4%) pacijenata nije postavljena specifična dijagnoza. Tijekom neutropenije infekcije su zabilježene kod 20 (35,1%) djece od kojih je 12 (21,1%) bilo sklono ponovnim infekcijama. Granulocitni faktor rasta (G-CSF) primijenjen je kod 17 (29,8%) bolesnika s teškom neutropenijom. Niti jedno dijete nije profilaktički liječeno G-CSF ili antibioticima. Četrdeset i osam (84,2%) pacijenata se u potpunosti oporavilo. Srednje vrijeme do remisije je bilo 13 mjeseci (raspon 2 tjedna – 46 mjeseci). Medijan praćenja bio je 22,4 mjeseca (raspon 1 – 64 mjeseca). Iako većina djece s neutropenijom ima benigni tijek bolesti te ne zahtijeva liječničku intervenciju, preporuča se redovito praćenje svih pacijenata sve do postizanja remisije.

## 8. ABSTRACT

Neutropenia is frequently observed in pediatric practice. Aim of the study was to characterize demographic features, course and outcome of neutropenia in 57 children (30 boys and 27 girls) treated at the Pediatrics Clinic of the Clinical Hospital Center Rijeka, over a ten-year period (2012-2021). Oncology patients with febrile neutropenia were excluded from the study. The median age was 20.2 months (range 15 days - 12.5 years). The median time from the first evidence of neutropenia to the admission was 1.5 months (range 1 day – 9 months). Three (5.3%) patients were categorized as having mild neutropenia, 14 (24.6%) patients had moderate neutropenia, and 40 (70.1%) patients had severe neutropenia. The mean ANC at admission was 507/ $\mu$ L (range 0 – 1410/ $\mu$ L). Chronic neutropenia was present in 50 (87.7%) patients. Eighteen (31.6%) patients had autoimmune neutropenia, 9 (15.8%) postinfectious, 1 (1.8%) neonatal alloimmune, 1 (1.8%) neonatal autoimmune, and 1 (1.8%) congenital neutropenia. A specific diagnosis was not established in 27 (47.4%) children. Infections were recorded in 20 (35.1%) children during neutropenia, among whom 12 (21.1%) were prone to recurrent infections. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was administered to 17 (29.8%) patients with severe neutropenia. No children were prophylactically treated with G-CSF or antibiotics. Forty-eight (84.2%) patients fully recovered. The median time to resolution was 13 months (range 2 weeks – 46 months). The median follow-up was 22.4 months (range 1 – 64 months). Although majority of children with neutropenia have benign course of the disease thus not requiring medical intervention, we suggest monitoring of all patients until the resolution of the disease.

Key words: neutropenia, infection, G-CSF

## 9. LITERATURA

1. Dinauer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WBS Saunders Company; 2003: p. 923-1010.
2. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. Semin Hematol. 2002; 39: 75-81.
3. Mardešić, D. Pedijatrija. Školska knjiga, Zagreb, 2016.
4. Coates TD. (2019). Overview of neutropenia in children and adolescents. In: T.W. Post, E.R. Stiehm & P. Newburger (Eds.), UpToDate. Available from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenia-in-children-and-adolescents?search=overview-of-neutropenia-in>.
5. Newburger PE: Autoimmune and other acquired neutropenias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016: 38–42.
6. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2011: p. 275-95
7. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. Pediatr Rev. 2013; 34: 173-84.
8. Welte K, Zeidler C. Severe congenital neutropenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009; 23: 307-20.
9. Ozdemir ZC, Kar YD, Kasaci B, Bor O. Bor Etiological causes and prognosis in children with neutropenia. North Clin Istanbul. 2021; 8(3): 236-42.
10. Boxer LA. How to approach neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012: 174-82.

11. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Acquired neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004: 63-79.
12. Fioredda 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.
13. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. Cancer Treat Res. 2011; 157: 97-8.
14. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A: Primary and secondary autoimmune neutropenia. Arthritis Res Ther. 7: 208–214.
15. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. Blood. 1998; 91: 181-6.
16. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. Semin Hematol. 2002; 39: 121-7.
17. Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, et al. Autoimmune neutropenia of infancy: data from the Italian neutropenia registry. Am J Hematol. 2015; 90: E221-E222.
18. Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK. Handbook of Pediatric Hematology and Oncology: Children’s Hospital & Research Center Oakland. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Limited; 2012.
19. Coates TD. (2018) Immune neutropenia. In: T.W. Post, P. Newburger & A.G. Rosmarin (Eds.), UpToDate. Available from [https://www.uptodate.com/contents/immune-neutropenia?search=imunne%20neutropenija&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_r](https://www.uptodate.com/contents/immune-neutropenia?search=imunne%20neutropenija&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_r).
20. Klein C. Congenital neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009; 1: 344-50.

21. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13: 596-606.
22. 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.
23. 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.
24. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al. Stable longterm risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol*. 2010; 150: 196-9.
25. Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45: 892-901.
26. Khincha PP, Savage SA. Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(1):57–65.
27. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol*. 2017;178(3):351–63.
28. Ahmed NM, Palazzi DL. (2019). Risk of infection in children with fever and non-chemotherapy-induced neutropenia. In: T.W. Post, M.S. Edwards, D.H. Mahoney & M.M. Torchia (Eds.), *UpToDate*. Available from <https://www.uptodate.com/contents/risk-of-infection-in-children-with-fever>.
29. Cometta A, Zinner S, deBock R, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445-52.



30. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer, *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40: 1108-15.
31. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, et al. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15: 291-6.
32. Jinca C, Serban M, Ursu E, Munteanu A and Arghirescu S: Primary autoimmune neutropenia of infancy and childhood in a cohort of patients from western Romania. *Exp Ther Med* 21: 280, 2021  
Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.9711#>

## ŽIVOTOPIS

Martina Zubović rođena je 24.08.1997. u Rijeci. Školovanje započinje 2004. godine u Osnovnoj školi Jurja Dalmatinca u Pagu, a 2016. završava srednjoškolsko obrazovanje pri ustanovi SŠ Bartula Kašića u Pagu, smjer opća gimnazija. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine pri Medicinskom fakultetu u Rijeci upisuje akademske godine 2016./2017. Tijekom studija 2 godine aktivno je sudjelovala u studentskoj organizaciji CroMSIC te bila članica i sudionica brojnih akcija organiziranih od strane studentske udruge FOSS. Aktivno je volontirala u KBC-u Rijeka za vrijeme trajanja pandemije Covid-19. Aktivno vlada engleskim te pasivno talijanskim jezikom.

**ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA**

**Predmet:** istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

**Neutropenije u djece**

**Glavni istraživač:** Martina Zubović  
**Mentor:** prof.prim.dr.sc. Jelena Roganović, dr.med.  
**Mjesto istraživanja:** KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju

**Pregledani dokumenti:**

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost predstojnice Klinike za pedijatriju
- Suglasnost mentorice

**PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO**  
**SJEDNICA ODRŽANA: 26. svibnja 2022.**

**NA SJEDNICI SUDJELOVALI:**

izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.  
prof.dr.sc. Iva Sorta-Bilajac Turina, dr.med., univ.mag.med.  
izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.  
doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.  
prof.prim.dr.sc. Miranda Muhvić Urek, dr.med.dent.  
Mirjana Pernar, dipl.psiholog

Klasa: 003-05/22-1/56  
Ur.broj: 2170-29-02/1-22-2

Rijeka, 26. svibnja 2022.

**Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:**  
Zamjenik Predsjednice povjerenstva  
izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

