

SEMINARSKI RAD

LEUKOPENIJE FEBRILNE NEUTROPENIJE

dr Vesna Bubić Radešić
specijalizant porodične medicine

Leukopenije ili leukocitopenije označavaju smanjenje ukupnog broja leukocita, ispod normalnih vrijednosti ($3.9 - 10 \times 10^9/L$). Leukopenija je najčešće uzrokovana neutropenijom, mada može da bude uzrokovana i značajno smanjenim brojem limfocita. Uzroci limfocitopenija su: timusna displazija, povećana razgradnja limfocita zbog dejstva citostatika, radioterapije, povećan gubitak preko crijeva kod teške insuficijencije desnog srca, kod uznapredovalih karcinoma, Hodgkinove bolesti, AIDS-a, milijarne TBC.

Neutrofilni granulociti ili neutrofilni su grupa granulocita čija je esencijalna uloga u odbrani organizma od bakterijskih i gljivičnih infekcija. Udio neutrofila čini 60 – 70 % bijele krvne loze, odnosno leukocita, čiji broj u perifernoj krvi normalno iznosi oko $2,5 - 7,5 \times 10^9/L$, dok ostali dio bijele krvne loze čine monociti, eozinofili ($0.04 - 0.4 \times 10^9 /L$), bazofili ($0.01 - 0.1 \times 10^9 /L$) i limfociti ($1.5 - 3.5 \times 10^9 /L$).

Odstupanje vrijednosti broja neutrofilnih granulocita u perifernoj krvi govori u prilog ili neutrofiliji, kada je ukupni broj neutrofilnih granulocita veći od $7,5 \times 10^9 /L$, ili neutropeniji, kada je ukupni broj neutrofila u perifernoj krvi manji od $1,5 \times 10^9 /L$. S obzirom na važnu funkciju neutrofilnih granulocita u odbrani organizma od infektivnih agensa, posebno bakterijskih i gljivičnih, vrlo je važno obratiti pažnju na pad njihovog broja, odnosno pojavu neutropenije u perifernoj krvi. Bolesnici s neutropenijom su veoma skloni nastanku infekcija, prvenstveno bakterijskih. Od broja neutrofila zavisi i jačina infekcije, a samim tim i klinička slika.

Neutropenije mogu biti:

- blage ($1 - 1.5 \times 10^9/L$): mali rizik za nastanak infekcije
- umjerene ($0.5 - 1 \times 10^9/L$): umjeren rizik za nastanak infekcije
- teške ($< 0.5 \times 10^9/L$): veliki rizik za nastanak infekcije

Bolesnici s padom broja neutrofila na vrijednosti $0,5 \times 10^9/L$ i niže imaju izraženu sklonost ka nastanku infekcija čija klinička slika može biti veoma teška, s teškim komplikacijama i mogućim brzim smrtnim ishodom.

Neutropenije mogu biti:

- Akutne (kod kojih postoji masivno iskorištavanje, razaranje ili smanjeno stvaranje neutrofila) i hronične (nedovoljno stvaranje ili pojačano zarobljavanje u slezini kod hipersplenizma)
- Primarne (poremećaj stvaranja u koštanoj srži) i sekundarne (faktori van koštane srži)

Najčešći uzroci neutropenija su:

1. Infekcije: Virusi- EBV, HIV, influenca
Bakterije-tuberkuloza, bruceloza, tifus, malarija
2. Lijekovi i terapijski postupci: Citotoksična terapija, radioterapija

3. Nedostatak vitamina: B12 (megaloblastna anemija), folna kiselina
4. Bolesti koštane srži: Leukemije, mijelodisplazni sindrom, aplastična anemija, mijelofibroza
5. Autoimuni procesi
6. Hipersplenizam

Lijekovi koji načešće uzrokuju neutropeniju su: Fenitoin, Fenobarbiton, Aminopirin, Propiltiouracil, Tiamazol, Kaptopril, Nifedipin, Penicilin, Hloramfenikol ili drugi antibiotici. Ove neutropenije se nazivaju hipersenzitivne neutropenije.

FEBRILNE NEUTROPENIJE

Febrilna neutropenija je urgentno stanje. Predstavlja jatrogeno indukovani sindrom koji nastaje kao jedna od komplikacija citotoksične terapije kod bolesnika s onkološkim i hematološkim malignim bolestima.

Prema vodiču NCCN (National Comprehensive Cancer Network), febrilna neutropenija je definisana kao pojava povišene telesne temperature iznad 38.3 °C ili iznad 38 °C duže od 1h kada je apsolutni broj neutrofilnih granulocita manji od $0.5 \times 10^9 /L$ ili je manji od $1 \times 10^9 /L$, a očekuje se da će unutar 48 h pasti ispod $0.5 \times 10^9 /L$.

Prekid kontinuiteta mukoznih barijera zbog toksičnog efekta hemioterapije i imunološki defekti prouzrokovani osnovnom bolešću i terapijom imaju najznačajniju ulogu u nastanku febrilnih neutropenija. Citotoksični lijekovi djeluju direktno na koštanu srž, te dovode do supresije granulocitne loze i posljedične neutropenije. Navedeni faktori stvaraju povoljne uslove za translokaciju mikroorganizama koji kolonizuju oštećene sluznice. Najčešće, febrilne neutropenije nastaju kao posledica prodora u krvotok mikroorganizama koji čine endogenu floru usne šupljine i gastrointestinalnog trakta.

U febrilnoj neutropeniji povišena tjelesna temperatura udružena je s infekcijama kod 50 % bolesnika, dok je bakterijemija prisutna kod 20 %.

Klinička slika

Prema broju neutrofila u perifernoj krvi, odnosno stepenu neutropenije, zavisiće i klinička slika. Bolesnici s febrilnom neutropenijom obično razvijaju kliničku sliku infekcije. Tjelesna temperatura je gotovo redovno povišena. Kod pojedinih bolesnika se ne moraju javiti klasični znaci infekcije, a povišena tjelesna temperatura može biti jedini znak. Isto tako, kod pojedinih bolesnika s neutropenijom, porast tjelesne temperature može izostati. To se javlja kod starijih bolesnika i kod bolesnika koji primaju kortikosteroidnu terapiju, a kod njih se može razviti nekarakteristična klinička slika koja može uključivati npr. hipotermiju, hipotenziju, dezorijentisanost ili znakove okultne infekcije. Neutropenija se nešto češće javlja u žena.

Najčešća lokalizacije infekcija kod pacijenata sa febrilnom neutropenijom su:

- KRV: Sepsa, bakterijemija, fungemija
- RESPIRATORNI TRAKT: Sinusitis, Pneumonija (aspergiloza pluća)
- GASTROINTESTINALNI TRAKT: Stomatitis, ezofagitis, dijareja, celulitis perineuma
- KOŽA: celulitis
- GENITALNI TRAKT: Vulvovaginitis, balanitis, Fournierova gangrena

Dijagnoza

Rano prepoznavanje infekcije u neutropeničnim bolesnika je od vitalnog značaja, jer klinička slika može biti suptilna, a progresija u stanje septičnog šoka znatno brža nego kod imunokompetentnih.

Dijagnostička obrada bolesnika s febrilnom neutropenijom uključuje pažljivo uzetu anamnezu i fizikalni pregled, koji mogu pomoći u otkrivanju mjesta i težini infekcije. Anamneza treba da obuhvati podatke o datumu i vrsti posljednje hemioterapije, upotrebi profilaktičkih antibiotika i kortikosteroida, hirurškim intervencijama i prethodnim pozitivnim mikrobiološkim kulturama, posebno ukoliko su izolovani multirezistentni mikroorganizmi. U sklopu kliničkog pregleda je potrebno aktivno tragati za infekcijom posebno ubodnih mjesta perifernih i centralnih venskih katetera, gornjih i donjih respiratornih puteva i perianalne regije. Potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, diferencijalnu krvnu sliku (apsolutni broj neutrofila), biohemijske nalaze krvi i mokraće, hemokulturu, biopsiju koštane srži. Radiološki pregled pluća potvrđuje, odnosno isključuje prisutnost infekcije u respiratornom sustavu (npr. aspergiloza). Poželjno je učiniti CT toraksa, kao i ultrazvučni pregled abdomena kojim se može uočiti moguće povećanje slezene i limfnih čvorova.

Liječenje

Liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom mora biti energično i brzo. Postavi li se sumnja na febrilnu neutropeniju, pacijent se mora hitno uputiti na bolničko liječenje. Bolesniku se pri dolasku odmah ordinira empirijska antibiotska terapija, gdje je potrebno primijeniti antibiotik širokog spektra djelovanja. Nakon toga terapija se nastavlja prema dobijenom antibiogramu.

Inicijalna antibiotska terapija podrazumijeva:

-Oralna primjena antibiotika (samo kod odraslih bolesnika s niskim rizikom za nastanak infekcije): ciprofloksacin i amoksisilin-klavulonat; jedan od sljedećih antibiotika: cefepim ili ceftazidim; imipenem ili meropenem

- Parenteralna terapija: jedan od aminoglikozida uz primjenu penicilina s antipseudomonasnim djelovanjem, cefalosporina (cefepim ili ceftazidim) ili karbapenema

- Vancomycin uz Cefepim ili Ceftazidim; Vancomycin i karbapenem

U prvoj sedmici liječenja se vrši modifikacija terapije. Ako je tjelesna temperatura trajno povišena tokom prvih 3 – 5 dana neophodno je preispitati postojeću terapiju 3. dana od početka liječenja. Ako nema pogoršavanja kliničke slike, nastaviti koristiti iste antibiotike, a ako se klinička slika pogoršava treba promijeniti antibiotike. Ukoliko je bolesnik febrilan i nakon 5. dana od početka primjene antibiotika, treba razmišljati o uvođenju antifungalne terapije sa ili bez promjene antibiotika.

Trajanje antimikrobne terapije:

-ukoliko je broj neutrofila $\geq 500/\text{mm}^3$ kroz 2 dana, nema dokaza postojanja infekcije, ako su mikrobiološke kulture negativne, a bolesnik afebrilan ≥ 48 sati, antibiotska terapija se prekida

- ako je broj neutrofila $<500/\text{mm}^3$ kroz 7 dana, bolesnik ima mali rizik za nastanka infekcije na početku, nema naknadnih komplikacija, a bolesnik afebrilan 5 – 7 dana, antibiotska terapija se prekida

- ako bolesnik ima već na početku visok rizik za nastanak infekcije, a nema naknadnih komplikacija, antibiotsku terapiju treba nastaviti

Antivirusni lijekovi se ne preporučuju u rutinskoj primjeni, osim ako virusna infekcija nije dokazana.

Transfuzija granulocita se ne preporučuje se u rutinskoj primjeni.

Primjene faktora stimulacije granulocitopoeze (G-CSF) se ne primjenjuje se rutinski, o primjeni faktora stimulacije rasta granulocitopoeze treba razmišljati kada se očekuje pogoršanje bolesnikova stanja.

U antimikrobnoj profilaksi se daju: Bactrim, Flukonazol, Aciklovir ili Ganciklovir.

Prognoza

Febrilna neutropenija može da ima različit klinički tok i ishod. Većina bolesnika odlično odreaguje na primjenjenu terapiju što rezultuje sanacijom infekcije. Međutim, dio bolesnika, procjenjuje se oko 15 %, razvija komplikacije, u prvom redu sepsu. Pojavom komplikacija raste i mortalitet. On iznosi od 11 % do 42 % i veći je kod oboljelih sa dokazanom bakterijemijom.

Visok rizik za razvoj komplikacija predstavlja:

1. Mjesto sticanja infekcije (bolnički pacijenti su u veće riziku zbog intrahospitalnih infekcija multirezistentnim mikroorganizmima, kao i zbog sklonosti hospitalizovanih bolesnika dubljim citopenijama i dužem trajanju neutropenije)
2. Pridružene bolesti i klinički nestabilan bolesnik (najviše ukoliko je prisutna bolest pluća, bubrega ili cerebrovaskularno oboljenje)
3. Dužina trajanja i stepen neutropenije

4. Vrsta maligniteta i stepen osnovne bolesti (hematološki maligniteti, maligniteti pluća i dojke)
5. Starost bolesnika (preko 65 godina)
6. Insuficijencija jetre, bubrega, pneumonija ili druga kompleksna infekcija na prijemu

Literatura:

1. Petranović, D. i sar.: Febrilne neutropenije. Medicina fluminensis, Zagreb-Rijeka, 2011.
2. Perčić, I.: Serumski adiponektin i insulinska rezistencija u febrilnoj neutropeniji kod bolesnika sa akutnom nelimfoblastnom leukemijom, doktorska disertacija, Novi sad, 2015.
3. Manojlović, D.: Interna medicina, Zavod za udžbenike, Beograd, 1998.