

A neutropenia és infektológiai jelentősége hematológiai kórképekben

Sinkó János

A neutropenia a hematológiai gyakorlatban gyakran előforduló immunhiány-állapot. Az abszolút granulocytaszám kritikus csökkenésének hátterében veleszületett vagy szerzett kórkép állhat. Neutropeniás betegek körében gyakoriak a súlyos, nemritkán fatális infekciók. A fertőzés súlyosságát, kimenetelét, a kórokozók típusát jelentősen befolyásolják a járulékos rizikótényezők, így a T- és B-lymphocyták működészavara, valamint a biológiai barrierék sérülése. A neutropeniás infekciókat bizonyítékokon alapuló elvek szerint kell kezelni. Egyes betegcsoportokban azonban, randomizált vizsgálatok híján, az antimikrobás terápiát és profilaxist az immunhiány valamennyi kimutatható tényezőjének figyelembevételével, egyénre szabva kell alkalmazni.

neutropenia, agranulocytosis, fertőzés, hematológia

NEUTROPENIA AND SUBSEQUENT INFECTION IN HEMATOLOGICAL DISEASES

Neutropenia is an immunocompromised state commonly occurring in hematological practice. The underlying disorder responsible for a critical drop in absolute granulocyte count can either be of congenital or acquired nature. Neutropenic patients frequently develop serious, at times even fatal infections. Severity of illness, outcome, type of infecting organisms are markedly influenced by additional risk factors such as impaired T- or B-lymphocyte function as well as the injury of biological barriers. Neutropenic infections should generally be treated according to evidence-based guidelines. However, in certain groups of patients, where randomized trials are lacking, all identified components of immunodeficiency should be taken into account and antimicrobial treatment or prophylaxis should individually be tailored.

neutropenia, agranulocytosis, infection, hematology

dr. Sinkó János (levelezési cím/correspondence): Szent László Kórház, Hematológiai Osztály; H-1097 Budapest, Gyáli u 5-7. E-mail: neutropenia@freemail.hu

Érkezett: 2005. február 1.

Elfogadva: 2005. április 19.

A neutrophil granulocyták Wright-festéssel semleges festődő, lebenyezett magvú fehérvérsejtek. Fontos szerepet játszanak a szervezet védelmében, mivel bekebelezik és megemésztik a kórokozó mikroorganizmusokat. Nyugalmi állapotban a neutrophil sejtek képződése és pusztulása egyensúlyban van. Fertőzés esetén kemotaktikus anyagok felszabadulása nyomán a sejtek az infekció helyére vándorolnak és aktiválódnak. Ugyanakkor képződésük fokozódik a csontvelőben, és mind nagyobb számban kerülnek ki onnan a perifériás vérbe.

A keringő neutrophil granulocyták abszolút számának szignifikáns csökkenése esetén beszélünk neutropeniáról. Különböző etiológiájú kórképekben fordul elő, gyakran okoz differenciáldiagnosztikai problémát a klinikai gyakorlatban, és sajátos terápiás elvek alkalmazását teszi szükségessé. A sejthiány hátterének tisztázásával nemcsak a fennálló alapbetegség ke-

zelésére nyílik lehetőség, hanem felderíthetővé válnak azok a járulékos kockázati tényezők is, amelyek alapvetően befolyásolják az infekciók megelőzését, kezelését és prognózisát.

Neutropenia és infekció

Schultz 1922-ben súlyos pharyngitissal, általános leromlással, a granulocyták számának nagyfokú csökkenésével kezdődő, majd septicus halálhoz vezető tünetegyüttesről számolt be, ezt agranulocytosisnak nevezte el (1). A neutropenia mértéke és fennállásának időtartama, valamint a kialakuló infekciók gyakorisága közötti összefüggésre elsőként négy évtizeddel ezelőtt Bodey és munkatársai hívták fel a figyelmet (2). A neutrophil granulocyták abszolút számát az életkor, a nem, a rassz és egyéb tényezők befolyásolják; a nor-

málérték alsó határát rendszerint 1,5 G/l-ben (1500/ μ l) határozzák meg. Megkülönböztethetünk enyhe (1,5–1 G/l), közepsúlyos (1–0,5 G/l) és súlyos (<0,5 G/l) neutropeniát. Általánosságban elmondhatjuk, hogy veszélyes fertőzések főleg az utóbbi csoportban alakulnak ki; 0,1 G/l abszolút neutrophilszám alatt az infekciók kialakulásának aránya négy héten belül 100%. Az abszolút neutrophilszámot úgy számolhatjuk ki, hogy a fehérvérsejtszámot megszorozzuk a lebenyezett magvú sejtek és a pálcika magvú alakok százalékával. Tartósan fennálló neutropenia esetén a számszerű értékek mellett fontos az infektológiai anamnézis felvétele. Mérsékelt neutropeniában a gyakran fellépő bakteriális fertőzések súlyos prognózisa utalnak, míg a kifejezett neutropenia ellenére panaszmentes betegnél a sejtek eloszlásának egyenetlenségére (marginális pool) gondolhatunk.

A neutropeniás beteget bakteriális és gombainfekciók kialakulásának veszélye fenyegeti; közülük nem egy magas halálzási aránnyal jár (Gram-negatív bakteriális szepszis, candidaemia, invazív aspergillosis). A neutropeniás infekciók a gyulladási jelek hiányában gyakran tünetszegények.

Izolált neutropeniával járó állapotok

Számos olyan veleszületett és szerzett kórképet ismerünk, amely átmenetileg vagy tartósan neutropeniás állapot kialakulásához vezet (1. táblázat).

Congenitalis állapotok

A congenitalis neutropeniák legrészletesebben tanulmányozott típusai a *súlyos congenitalis neutropenia* (az

idesorolt Kostmann-szindróma) és a *ciklikus neutropenia*. A neutropenia kialakulásáért a betegek egy részénél a neutrophil elasztáz kódoló (ELA2), illetve a granulocytakolónia-stimuláló faktor (G-CSF) receptorát kódoló gén mutációja felelős. Más esetekben nem ismert a folyamat patomechanizmusa. Súlyos congenitalis neutropeniában az abszolút neutrophilszám rendszerint <0,2 G/l. A klinikai lefolyást néhány napos vagy néhány hetes kortól súlyos bőr-, légyszív- infekciók, pneumóniák, otitis media, perianalis cellulitis jellemzik. A leggyakrabban izolált kórokozók a *S. aureus*, az *E. coli* és a *P. aeruginosa*. Nem ritka a fatális kimenetelű szepszis. Ciklikus neutropeniában a granulocytaszám rendszerint 21 napos periódusokban, 3–10 napig ismételt alacsony értékre zuhan, majd spontán visszatér a normális tartományba. A sejt hiányos időszakban kialakuló infekciók súlyossága a neutropenia mértékétől és időtartamától függ. Enyhe esetekben múló szájüregi fertőzések vagy pyogen bőrfolyamatok mutatkoznak. Ha a neutropenia elhúzódik, sinusitis, mastoiditis, pneumonia, hasüregi infekciók (*C. perfringens*), szepszis alakul ki (3). A fertőzés okozta halálzás mintegy 10%-ra tehető.

A szükség szerint alkalmazott antimikrobás kezeléssel és granulocytakolónia-stimuláló faktor adásából álló terápia lényegesen javítja a túlélést. A G-CSF (filgrastim, lenograstim) parenteralisan adható haemopoeticus növekedési faktor; a klinikai gyakorlatban a képződés és differenciálódás serkentése révén kedvezően befolyásolhatja a különféle etiológiájú neutropeniás állapotokat, és bizonyos mértékig megelőzheti a fellépő infekciós szövődeményeket. A fentiekén kívül számos genetikusan determinált tünetegyüttes jár neutropeniával (Hermansky–Pudlak-, Chédiak–Higashi-szindróma, kombinált immundefektusok, veleszületett anyagcserezavarok).

Szerzett formák

A szerzett neutropeniák szintén heterogén csoportot alkotnak. Fontos elsőként kiemelni, hogy a *súlyos infekciók* önmagukban neutropeniát okozhatnak. Gram-negatív bakteriális szepszisben, különösen csökkent csontvelői rezerv – újszülöttek, idős, alultáplált betegek – esetén a neutrophilek száma nagymértékben csökken, s ez primer csontvelőbetegség látszatát kelti. A betegek elsősorban antimikrobás és szupportív kezelést igényelnek; haemopoeticus növekedési faktorok adása újszülötteknél előnyös lehet (4). A HIV-infekció egyéb vérképzőszervi szövődemények mellett neutropeniát is okoz. *Gyógyszerek, vegyszerek indukálta agranulocytosis* immunmechanizmussal, a granulopoiesis gátlásával, a myeloid prekursorokra, illetve a mikrokozonyra gyakorolt toxikus hatás révén jöhet létre. A citosztatikumok rendszerint pancytopeniát okoznak, így külön csoportba sorolandók. Gyógyszer indukálta agranulocytosisban a neutropenia átlagos időtartama megközelítheti a két hetet, az infekciók okozta halálzás pedig az 5%-ot (5). A terápia a toxicitásért

1. TÁBLÁZAT

Néhány izolált neutropeniával járó kórkép

Veleszületett állapotok:

- súlyos congenitalis neutropenia (Kostmann-szindróma),
- ciklikus neutropenia,
- krónikus benignus neutropenia,
- súlyos idiopathiás krónikus neutropenia,
- congenitalis immundefektusok,
- reticularis dysgenesis,
- fenotípusos abnormalitással járó állapotok (Chédiak–Higashi-szindróma), myelokathexis,
- lusta leukocytia szindróma,
- metabolikus megbetegedések.

Szerzett neutropeniák:

- súlyos infekciók, szepszis,
- gyógyszerek, vegyszerek indukálta neutropenia,
- hiánybetegségek,
- immunneutropeniák,
- Felty-szindróma,
- T-LGL-sejtes leukaemia (T- γ lymphocytosis),
- komplementaktiválódással járó neutropeniák,
- hypersplenía.

valószínűleg felelős vegyület elhagyásából és antibiotikus kezeléséből áll. A granulocytakolónia-stimuláló faktor alkalmazásának előnyeit ellentmondások övezik (6, 7); súlyos, elhúzódó neutropeniában megfontolható az adásuk.

A granulocytaszám immunpatológiai folyamatok következtében is jelentősen csökkenhet. Az *újszülöttkori alloimmun neutropeniát* anyai eredetű antitestek okozzák, a granulocytaszám a szülést követően átlag 11 hétig alacsony, majd spontán rendeződik (8). Az infekciók gyakorisága változó, a betegek jól reagálnak G-CSF-re. *Autoimmun neutropenia* önmagában vagy szisztémás immunbetegség részjelenségeként alakul ki. Az előbbi esetben jóindulatú lefolyásra számíthatunk, ritkák a súlyos fertőzések. Amennyiben több szervet is érintő autoimmun kórkép tünetei mutatkoznak, az alapbetegségnek megfelelő kortikoszteroid-, illetve egyéb immunosuppresszív terápia indokolt. Az alkalmazott kezelés nyomán rendeződhet a granulocytaszám, ugyanakkor nő az egyéb okból kialakuló infekciók kockázata.

A rheumathoid arthritisben kialakuló splenomegalia és granulocytopenia együttese Felty-szindrómaként ismert. A fertőzések kialakulásának kockázata arányos a neutropenia fokával. Splenectomia átmeneti vagy tartós javulást eredményez, növeli viszont a tokkal rendelkező baktériumok – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* – okozta súlyos infekciók kockázatát (9).

Az egyéb okból kialakult splenomegalia pancytopeniát (hypersplenia), így mérsékelt neutropeniát okozhat. Ezeknél a betegeknél ritkán alakulnak ki súlyos infekciók és inkább az alapfolyamattal – például az idült májbetegséggel – függenek össze.

A *T-LGL-sejtes (LGL: nagy, granulált lymphocyta) leukaemia* a citotoxikus lymphocyták klonális betegsége; krónikus neutropeniát, illetve anaemiát okoz. Gyakoriak a bőr, az oropharynx és a perianalis régió infekciói. A terápia antiinfektív kezelésből, immunosuppresszióból és esetenként granulocytakolónia-stimuláló faktor adásából áll (8).

Csontvelőbetegségek

Az alábbiakban felsorolandó megbetegedéseket a csontvelő kifejezettebb – rendszerint összejszintű – működési zavara jellemzi (2. táblázat). A neutropenia gyakran nem önmagában áll, anaemia, thrombocytopenia kísérheti.

Az *aplasztikus anaemia* csontvelői hipocellularitással, pancytopeniával jellemzett kórkép. A szerzett forma hátterében ionizáló sugárzás, gyógyszerhatás, vírusfertőzés, immunbetegség állhat, más esetekben a csontvelő-elégtelenség idiopathiásnak bizonyul. A paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria klinikailag aplasztikus anaemia formájában jelenhet meg. Bár a súlyos aplasztikus anaemia gravis neutropeniával jár, a betegség korai szakában ritkák az infekciók. A későbbiekben azonban komoly kockázatot jelent a betegek többségénél igen hosszú ideig – hónapokig – elhúzódó cytopenia, a nosocomialis környezet és az egyidejűleg al-

2. TÁBLÁZAT

A neutropenia jelentősége hematológiai kórképekben és azok kezelése során

Kórkép	Jellemzők
Anaemia aplastica	elhúzódó pancytopenia, immunosuppresszív kezelés, bakteriális és gombainfekciók
Myelodysplasiás szindrómák	20-35%-ban neutropenia, granulocytafunkció-zavarok, korlátozott terápiás lehetőségek
Myeloproliferatív kórképek	neutropenia ritka; granulocytafunkció-zavarok, ez a terápia következménye lehet
Heveny leukaemiák	súlyos neutropenia, bakteriális és gombainfekciók, citosztatikum okozta csontvelői aplasia
Őssejtátültetés	az immunhiány elemei kombinálódnak, allogén transzplantáció: graft versus host betegség, immunosuppresszió, CMV-infekció
Malignus lymphomák	csontvelő-infiltráció, neutropenia a kemo-radio-immunterápia következménye
Myeloma multiplex	neutropenia ritka, a terápia következménye lehet
<i>CMV: citomegalovírus</i>	

kalmazott immunosuppresszív kezelés. Bár a beteg biológiai barrierjeinek épségét legfeljebb a vénás kanülök veszélyeztetik, hosszú távon elkerülhetetlenek a Gram-pozitív (koaguláznegatív staphylococcus, *S. aureus*) és Gram-negatív baktériumok (*E. coli*, *P. aeruginosa*) okozta szisztémás fertőzések (10). Az empirikus antibakteriális terápia alkalmazásával lényegesen javult a fenti infekciók prognózisa. Napjainkban az invazív mycosisok kerültek előtérbe, ezek döntő mértékben meghatározzák a súlyos aplasztikus anaemia kimenetelét. Allogén őssejtátültetés révén a HLA-identikus testvérdonorral rendelkező beteg gyógyulási esélye mintegy 90%. Azonban a megelőző időszakban fellépő invazív pulmonalis aspergillosis fatális progresszióval fenyeget a transzplantáció során. A súlyos infekció kialakulásának kockázata az immunosuppresszív terápiával kezelt aplasztikus anaemiások körében nagyobb, mint a malignus hematológiai kórképek miatt citosztatikus kemoterápiával kezelt betegek esetében.

A *myelodysplasiás szindróma (MDS)* a perifériás vérséjtek számbeli és minőségi defektusával járó,

A súlyos infekciók önmagukban is neutropeniát okozhatnak. Gram-negatív bakteriális szepszisben a neutrophilek száma nagymértékben csökken, s ez primer csontvelő-betegség látszatát kelti.

heterogén klonális összejtbetegség; az esetek egy részében akut leukaemiává alakulhat át. A diagnózis felállításakor a betegek 20-35%-a neutropeniás, infekció mintegy 10%-ban igazolható (11). A mérsékelten cytopeniás beteg is súlyosan immunhiányos lehet a granulocyták funkcionális vagy morfológiai rendellenességei (granulomhiány, csökkent öltéképesség) (12), a monocyta-macrophag rendszer működészavara és egyéb defektusok folytán. A fellépő infekciók prognózisát tovább rontja a betegek viszonylag magas átlagéletkora és társbetegségek jelenléte. Granulocytakolónia-stimuláló faktor adása többségüknél kedvezően befolyásolja a neutropeniát, a thrombopenia azonban súlyosbodhat.

Az antimikrobás profilaxis előnyei inkább csak rövid távon érvényesülnek. Egyes betegeknél – különösen akut leukaemiába való transzformálódás esetén – egyéb okkal nem magyarázható, infekció látszatát keltő lázas állapot lép fel. Citosztatikus, illetve immunszuppresszív terápia csak a betegek kis hányadánál eredményes, más esetekben súlyosbodhat a cytopenia és az immunhiány. Allogén összejtátültetés a betegek

magas átlagéletkora miatt ritkán jöhet számításba.

Myeloproliferatív kórképekben szenvedőkön neutropenia és következményes infekciók elsősorban blasztos transzformáció esetén, citoreduktív terápia mellékhatásaként, illetve összejtátültetés kapcsán alakulhatnak ki. A keringő fiatal myeloid érési alakok nem vesznek részt a fertőzések elleni védelemben, az érett granulocyták funkcionálisan csökkent értékűek lehetnek. Myelofibrosisban előfordulhat mérsékelt fokú neutropenia. Krónikus myeloid leukaemia imatinibterápiája kapcsán kialakuló neutropenia kedvezően befolyásolható granulocytakolónia-stimuláló faktor adásával (13).

A *heveny leukaemiás* betegek jelentős része a diagnózis felállításakor súlyosan neutropeniás. Oropharyngealis, perianalis infekciók, szepszis alakulhat ki. A megkezdett terápia során a neutropeniához újabb kockázati tényezők csatlakoznak. A centrális és perifériás vénás kanülök, a kemoterápia indukálta barriersérülés (mucositis) elsősorban a Gram-pozitív baktériumok (koaguláznegatív staphylococcusok, *S. aureus*, alfa-hemolizáló streptococcusok) okozta lokalizált és szisztémás infekciók előfordulásának kedvez. Bár gyakoriságukat tekintve második helyre szorultak, az endogén flórából származó (*E. coli*) vagy a nosocomialis eredetű Gram-negatív baktériumok (*P. aeruginosa*) súlyos, magas halálzási aránnyal járó szepszist okozhatnak. Lympho-

blasztos leukaemiában kortikoszteroidterápia kapcsán növekedhet a gombainfekciók kockázata. Purinanalóg tartalmú citosztatikus kombinációk alkalmazásakor a neutropenia mellett T-sejtes immunhiány is kialakul (14). Elhúzódó, mély neutropeniára azoknál a betegeknél kell számítani, akik az alkalmazott terápiára nem kerülnek remisszióba, illetve akiknél a leukaemia relapsusát észleljük. Ilyenkor gyakoribbá válnak a (multi)rezisztens baktériumok okozta infekciók, valamint a *Candida* spp. és főleg az *Aspergillus* spp. okozta invazív mycosisok. A kontrollálhatatlan haemoblastosisban szenvedő beteg halálát rendszerint infekció okozza.

Össejtátültetés kapcsán a kondicionáló kezelés következtében a fentiekhez hasonló, a megtapadásig tartó csontvelői aplasia alakul ki. A transzplantált betegeknél az infekciók kockázatát a neutropenián kívül tovább növeli a T- és B-lymphocyta-funkció defektusa (15). A T-sejtek működési elégtelensége következtében jellegzetes opportunistá patogének [citomegalovírus (CMV), *T. gondii*, *P. jiroveci*] okoznak súlyos fertőzéseket. Az immunoglobulin-hiány fulmináns bakteriális infekciókra („overwhelming pneumococcus szepszis”) hajlamosít. Az immunműködések helyreállása hosszú időt vesz igénybe. A megtapadást követően gyógyszerhatás, vírusinfekció (CMV) újabb neutropeniát hozhat létre. A betegek többségénél a hosszú távú kimenetelt mégsem a korai neutropeniás időszak határozza meg. Allogén transzplantációt követően graft versus host betegség és – az emiatt szükségessé váló további immunszuppresszív terápia következtében – késői, súlyos bakteriális (Gram-negatív szepszis), vírus- (CMV-) és gombainfekciók (invazív aspergillozis) léphetnek fel. Ma ezek a kórokozók tehetőek felelőssé a transzplantált betegek infekció miatti halálzásának jelentős részéért.

Kemoterápia indukálta neutropeniában láz esetén empirikus antibakteriális terápiát kell alkalmazni (16). A kockázatos időszakot granulocytakolónia-stimuláló faktor adásával rövidíthetjük.

Hodgkin-kórban és non-Hodgkin-lymphomákban a csökkenő granulocytaszám súlyos – rendszerint anaemiát és thrombocytopeniát is okozó – csontvelő-infiltrációt, illetve fibrosist jelez. Neutropenia a már kezelés alatt álló betegeken kemo- vagy radioterápia, (autológ) összejtátültetés kapcsán alakul ki. Transzplantáltakon leírtak monoklonális antitesttel végzett (anti-CD20) terápiát követően fellépő, késői neutropeniát is (17). *Krónikus lymphoid leukaemiában* (CLL) elsősorban a humorális immundefektus dominál, ehhez purinanalóg terápia kapcsán neutropenia és a T-sejtes immunitás zavara társul (18). *Hajas sejt leukaemiában* (HCL) a csontvelő-infiltráció és a splenomegalia egyaránt felelős a gyakran észlelhető neutropeniáért. Az infekciók iránti fogékonyság háttérben a fentiekén kívül a celluláris immunválasz zavara, monocytopenia és az alkalmazott nukleozidanalóg terápia következtében fellépő T-sejtes immunhiány is kimutatható. *Myeloma multiplexben* a kezelést megelőzően ritkán fordul elő klinikai jelentőségű neutropenia; az immundefektus kialakulásában főleg a működőképes immunoglobulinok

Alacsony granulocytaszám mellett, a háttérben álló kórfolyamattól függetlenül, minden beteg ki van téve lázzal járó neutropenia, ezen belül korai bakteriális infekció veszélyének.

A lázas, neutropeniás beteg infekcióinak kezelése során az alapbetegséget, a járulékos veszélyeztető tényezőket és a helyi epidemiológiai viszonyokat egyaránt figyelembe kell venni.

az endogén flórából származó (*E. coli*) vagy a nosocomialis eredetű Gram-negatív baktériumok (*P. aeruginosa*) súlyos, magas halálzási aránnyal járó szepszist okozhatnak. Lympho-

hiánya játszik vezető szerepet. Cytopeniával és súlyos csontvelő-infiltrációval járó myelómában nemcsak a citosztatikus kezelés, hanem thalidomid alkalmazása is neutropeniát okozhat (19).

Rizikóadaptált terápia és profilaxis

Alacsony granulocytaszám mellett, a háttérben álló kórfolyamattól függetlenül, minden beteg ki van téve lázzal járó neutropenia, ezen belül korai bakteriális infekció veszélyének. A terápiás elvek legkisebb közös többszöröse tehát az empirikus antibakteriális kezelés. Jóllehet meg kell különböztetnünk kockázati csoportokat, választanunk kell az antibiotikus paletta szereiből, dönteni kell a vancomycinterápia szükségességéről, emellett azonban arra is törekednünk kell, hogy a beteget bizonyítékokon alapuló egységes irányelvek szerint kezeljük (16).

A lázas neutropenia antimikrobás terápiaját vizsgáló tanulmányok kezdetben nem tettek különbséget aszerint, hogy a sejthiány szolid tumor vagy malignus hematológiai betegség kezelése következtében alakult-e ki. Ennek megfelelően egyes vizsgálatok eredményének statisztikai elemzése, és interpretálhatósága legalábbis megkérdőjelezhető volt. Napjainkra vilá-

gossá vált, hogy a két csoportot – csakúgy, mint az őssejttranszplantált betegeknél észlelt eredményeket – eltérő rizikótényezők miatt, elkülönítve kell értékelni. Természetesen minél inkább ragaszkodunk a homogén csoportok kialakításához, annál nehezebb a statisztikailag értékelhető betegszám elérése. A fentiek alapján belátható, hogy alacsony incidenciával előforduló betegségekben – például: súlyos anaemia aplastica, congenitalis neutropeniák –, heterogén körképekben – ilyenek az immunneutropeniák, myelodysplasiák – és nem jellegzetes szövödmények esetén – például a CLL-ben fellépő neutropenia – nem állhatnak rendelkezésre randomizált vizsgálatok eredményein alapuló, jól értékelhető bizonyítékok az antimikrobás kezeléssel kapcsolatban. A bizonytalanság csökkenését a jövőben esetleg nagy, multicentrikus vizsgálatoktól és globális adatbázisoktól remélhetjük. Addig azonban az ilyen és számos hasonló terápiás döntés a beteget ellátó klinikusra hárul. Az immunhiány hátterének mind részletesebb felderítésével és megértésével, a járulékos veszélyeztető tényezők figyelembevétele mellett, szem előtt tartva a helyi epidemiológiai viszonyokat, ma is megvalósíthatónak látszik, hogy a neutropeniás betegek lehetőség szerint testre szabott, a rizikó szerint mérlegelt antiinfektív profilaxisban és terápiában részesüljenek.

IRODALOM

- Schultz W. Über eigenartige Halskrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 1922;48:1495.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
- Geelhoed GW, Kane MA, Dale DC, Wells SA. Colonic perforation in cyclic neutropenia: Report of a survivor with peritonitis and clostridial septicemia. *J Pediatr Surg* 1972;8:379-82.
- Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, Christensen RD. Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: A meta-analysis. *J Pediatr* 2001;138:917-20.
- Andres E, Kurtz JE, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg Teaching Hospital (1985-2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol* 2002;24:99-106.
- Beauchesne MF, Shalansky SJ. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy* 1999;19:299-305.
- Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 1999;9:29-31.
- Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004;XX:63-79.
- Brzeski M, Smart L, Baird D, Jackson R, Sturrock R. Pneumococcal septic arthritis after splenectomy in Feltz's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991;50:724-6.
- Torres HA, Bodey GP, Rolston KV, Kantarjian HM, Raad II, Kontoyannis DP. Infection in patients with aplastic anemia: experience at a tertiary care cancer center. *Cancer* 2003;98:86-93.
- Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991;90:338-44.
- Nakaseko C, Takayoshi A, Wakita H. Signalling defect in FMLP-induced neutrophil respiratory burst in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1996;95:482-8.
- Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Rios MB, Talpaz M, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2004;100:2592-7.
- Samonis G, Kontoyannis DP. Infectious complications of purine analogue therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:409-13.
- Cordonnier C. Infections after HSCT. In: Haemopoietic stem cell transplantation. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Grathwohl A, Masszi T (eds.). *Forum Service Editore*; 2004. p. 147-60.
- Hughes WT, Armstrong, D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;4:730-51.
- Lemieux B, Tartas S, Traulle C, Espinouse D, Thieblemont C, Bouafia F, et al. Rituximab-related, late-onset neutropenia after autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:921-3.
- Tsioudras S, Samonis G, Keating MJ, Kontoyannis DP. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1039-54.
- Hattori Y, Kakimoto T, Okamoto S, Sato N, Ikeda Y. Thalidomide-induced severe neutropenia during treatment of multiple myeloma. *Int J Hematol* 2004;79:283-8.

A szerkesztő megjegyzése: A granulocytakolónia-stimuláló faktor készítmény Neupogen néven van forgalomban.