

Febrilna neutropenija

Febrile neutropenia

Duška Petranović¹, Gorazd Pilčič^{1*}, Antica Duletić Načinović¹, Milena Radaković²

Sažetak. Neutrofilni granulociti ili neutrofilni imaju vrlo važnu ulogu u obrani organizma od nastanka infekcije. Broj neutrofila čini 60 – 70 % bijele krvne loze u perifernoj krvi, odnosno leukocita čiji normalan broj iznosi oko $2,5 - 7,5 \times 10^9/L$ (ovisno o referentnim vrijednostima pojedineg laboratorija). Vrlo je važno obratiti pozornost na smanjenje broja neutrofila u perifernoj krvi, odnosno neutropeniju, jer sniženje broja neutrofila u perifernoj krvi može pogodovati nastanku infekcija, poglavito onih bakterijskih.

Neutropenija može biti posljedica djelovanja različitih čimbenika, a jedna od njih je i primjena citotoksične terapije u onkoloških i hematoloških bolesnika, te nastaje izravnim toksičnim djelovanjem citotoksične terapije na stanice granulocitopoeze s posljedičnim kočenjem razvoja neutrofilnih granulocita. U bolesnika u kojih se primjenjuje citotoksična terapija česta je pojavnost febrilne neutropenije. Ovaj poremećaj u broju neutrofila predstavlja iatrogeni sindrom za koji je karakteristična povišena tjelesna temperatura ($> 38,5^\circ C$) i pad broja neutrofila u perifernoj krvi ($< 0,5 \times 10^9/L$). Febrilna neutropenija jedno je od hitnih stanja u radu s onkološkim bolesnicima i samo brzim prepoznavanjem i energičnim antibiotskim liječenjem moguće je spriječiti nastanak infekcije, komplikacije infekcije i mogući posljedični letalni ishod infekcije.

Ključne riječi: febrilna neutropenija, klinička slika, liječenje

Abstract. Neutrophils or neutrophilic granulocytes have an important role in human immune response and serve to fight foreign organisms and initial infection. Neutrophil count ranges around $2,5 - 7,5 \times 10^9/L$ (varies between laboratories). They represent about 60-70 % of all white blood cells present in peripheral blood. State with decreased absolute neutrophil count is called neutropenia. It is very important not to overlook neutropenia as it can lead to infection, especially bacterial. Neutropenia can be caused by a variety of factors, one of these being chemotherapy-induced febrile neutropenia. This type of neutropenia is caused by a direct toxic effect of cytotoxic agents on granulocytopoietic cells which in turn block neutrophil development. Febrile neutropenia represents an iatrogenic syndrome, generally characterized by fever ($>38,5^\circ C$) along with decreased absolute neutrophil count ($<0,5 \times 10^9/L$). It occurs frequently in patients receiving cytotoxic therapy. Febrile neutropenia is a hematological emergency which requires rapid detection and vigorous treatment with broad-spectrum antibiotics in order to stop infections, their complications and possible lethal outcome.

Key words: clinical features, febrile neutropenia, treatment

¹Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, KBC Rijeka, Rijeka

²Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 15. 5. 2011.

Prihvaćeno: 29. 7. 2011.

Adresa za dopisivanje:

*Gorazd Pilčič, dr. med.

Zavod za hematologiju, reumatologiju i

kliničku imunologiju, KBC Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: gorazd.pilcic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Neutrofilni granulociti ili *neutrofili* skupina su granuliranih leukocita (granulocita) čija je esencijalna uloga u obrani 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 od normal-

Febrilna neutropenija je ijatrogeno inducirani sindrom koji karakteriziraju izraziti pad neutrofila u perifernoj krvi ($< 0,5 \times 10^9/L$) i povišena tjelesna temperatura ($> 38,5^\circ C$).

ne 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 obrani organizma od infektivnih agensa, posebice bakterijskih i gljivičnih, vrlo je važno obratiti pozornost na pad njihova broja, odnosno pojavu neutropenije u perifernoj krvi. Bolesnici s neutropenijom izrazito su skloni nastanku infekcija, prvenstveno bakterijskih, a o broju neutrofila

ovisit će i jačina infekcije, pa prema tome i klinička slika. Tako bolesnici s izrazitim padom broja neutrofila na vrijednosti $0,5 \times 10^9/L$ i niže imaju izrazitu sklonost infekcijama čija klinička slika može biti izrazito teška, s teškim komplikacijama i mogućim brzim smrtnim ishodom²⁻⁸. Uzroci neutropenije mogu biti mnogobrojni i prikazani su sažeto u tablici 1^{2,3,8-15}.

FEBRILNA NEUTROPENIJA

Febrilna neutropenija je ijatrogeno inducirani sindrom koji nastaje kao jedna od komplikacija citotoksične terapije u bolesnika s onkološkim i hematološkim malignim bolestima. Citotoksični lijekovi izravno djeluju na koštanu srž, te dovode do supresije granulocitne loze na razini progenitorskih stanica koštane srži, oštećujući izravno njihovu DNA molekulu. To se konačno očituje padom broja neutrofila, te sklonošću nastanka infekcije i sepse (neutropenična sepsa) kod ovih bolesnika. Ovo stanje karakterizirano je povišenom tjelesnom temperaturom ($> 38,5^\circ C$), te istovremeno izrazitim padom broja neutrofila u perifernoj krvi ($< 1 \times 10^9/L$)². U bolesnika u ovakvom stanju postoji ozbiljan rizik od nastanka infekcije. Najčešći uzročnici infekcija prikazani su u tablici 2⁹⁻¹³.

U febrilnoj neutropeniji povišena tjelesna temperatura udružena je s infekcijama u 50 % bolesnika, dok je bakterijemija prisutna u njih 20 %¹⁴. Neutropenija se nešto češće javlja u žena negoli u

Tablica 1. Najčešći uzroci neutropenije

Table 1. The most common causes of neutropenia

Infekcije
<ul style="list-style-type: none"> • Virusi (najčešći uzročnici): EBV, HIV, influenca • Bakterije: tuberkuloza, bruceloza, tifus, malarija
Lijekovi i terapijski postupci
<ul style="list-style-type: none"> • Citotoksična terapija, radioterapija
Nedostatak vitamina
<ul style="list-style-type: none"> • B₁₂ (megaloblastična anemija), folna kiselina
Bolesti koštane srži
<ul style="list-style-type: none"> • Leukemije, mijelodisplastični sindrom, aplastična anemija, mijelofibroza
Autoimuni procesi
<ul style="list-style-type: none"> • Autoimuna destrukcija neutrofila (primarna ili sekundarna udružena npr. s Feltyjevim sindromom)
Hipersplenizam

Tablica 2. Najčešći uzročnici infekcija u bolesnika s neutropenijom**Table 2.** The most common causes of infections in patients with neutropenia

Bakterije		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gram-pozitivne</i> S. aureus, S. epidermidis S. pneumoniae, S. pyogenes S. viridans Enterococcus Corynebacterium Bacillus Listeria 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Anaerobi</i> Bacteroides Clostridium 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gram-negativne</i> E. coli Klebsiella P. aeruginosa
Gljivice		
Candida		
Aspergillus		
Virusi		
Influenca		
CMV		
EBV		

Tablica 3. Najčešća mjesta nastanka infekcije u bolesnika s neutropenijom**Table 3.** The most common sites of infection in patients with neutropenia

Krv
<ul style="list-style-type: none"> • Sepsa: bakterijemija, fungemija
Respiratorni trakt
<ul style="list-style-type: none"> • Gornji: sinusitis • Donji: pneumonija, aspergiloza (slika 1)
Gastrointestinalni trakt
<ul style="list-style-type: none"> • Usta: mukozitis, ezofagitis, stomatitis • Crijeva: tiflitis, diareja • Perineum: celulitis
Koža
<ul style="list-style-type: none"> • Celulitis
Spolni sustav
<ul style="list-style-type: none"> • Vulvovaginitis, balanitis, Fournierova gangrena (slika 2)

muškaraca. Premda su već razvijeni mnogi postupci liječenja i primjenjuju se suvremene metode liječenja malignih hematoloških bolesti i solidnih tumora, sve je veći porast broja bolesnika u kojih se javlja neutropenija s posljedičnim nastankom infekcije. Bolesnici koji primaju agresivnu citotoksičnu terapiju i oni s komprimiranom funkcijom koštane srži imaju prolongiranu neutropeniju (dužu od jednog tjedna) i kod njih postoji velika vjerojatnost da će se razviti teže infekcije s komplikacijama. Rizik od nastanka infekcije u bolesnika može se pretpostaviti na temelju izračuna tzv. *apsolutnog broja neutrofila u krvi* (ANC – *absolute neutrophil count*) koji označava broj stanica na mikrolitar krvi (stanice/ μ L):

- *blaga neutropenija*: $1000 \leq \text{ANC} < 1500$ (mali rizik za nastanak infekcije);
- *srednje teška neutropenija*: $500 \leq \text{ANC} < 1000$ (umjeren rizik za nastanak infekcije);
- *teška neutropenija*: $\text{ANC} < 500$ (velik rizik za nastanak infekcije)^{2,13,15-17}.

Prije uvođenja novih antibiotika i antimikrobne terapije, smrtnost je uopće kod ovih bolesnika bila vrlo visoka (više od 80 %), no danas, uz brzu intervenciju te primjenu antibiotika i ostalih oblika potporne terapije, smrtnost je manja od 5 %^{18,19}. Febrilnu neutropeniju stoga treba na vrijeme prepoznati, a bolesnika što hitnije hospitalizirati, da bi se što ranije započela antimikrobna terapija, kako bi se izbjegao nastanak težeg oblika



Slika 1. RTG toraksa – aspergiloza pluća nastala tijekom febrilne neutropenije

Figure 1. Chest radiography: Pulmonary aspergillosis during febrile neutropenia



Slika 2. Fournierova gangrena u bolesnika s febrilnom neutropenijom

Figure 2. Fournier gangrene in patients with febrile neutropenia

infekcije, moguće komplikacije infekcije, te na kraju i mogući smrtni ishod za bolesnika.

Klinička slika

Prema broju neutrofila u perifernoj krvi, odnosno o stupnju neutropenije, ovisit će i klinička slika. Bolesnici s febrilnom neutropenijom obično razvijaju kliničku sliku infekcije. Tjelesna temperatura u

Febrilna neutropenija jedno je od hitnih stanja u radu s hematološkim i onkološkim bolesnicima, stoga je antimikrobno liječenje koje se mora provoditi isključivo u bolnici potrebno započeti što ranije.

bolesnika s neutropenijom redovito je povišena (> 38,5 °C ili 38 °C uz trajanje više od jednog sata). Treba naglasiti da se u pojedinih bolesnika ne moraju javiti klasični znakovi infekcije, a povišena tjelesna temperatura može biti jedini znak. Isto tako, u pojedinih bolesnika s neutropenijom, povišenje tjelesne temperature može izostati. To se prije svega javlja u starijih bolesnika i bolesnika koji primaju kortikosteroidnu terapiju, a kod njih se može razviti nekarakteristična klinička slika koja može uključivati npr. hipotermiju, hipotenziju, dezorijentiranost ili znakove okultne infekcije (slika 1 i 2). U tablici 3 prikazana su najčešća mjesta infekcije.

Dijagnoza

Dijagnostička obrada bolesnika s febrilnom neutropenijom uključuje pažljivo uzetu anamnezu i cjelokupni fizikalni pregled, koji mogu pomoći u otkrivanju mjesta i težini infekcije. Potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, diferencijalnu krvnu sliku (apsolutni broj neutrofila)²⁰, biokemijske nalaze krvi i mokraće, biopsiju koštane srži. Radiološki pregled pluća potvrđuje, odnosno isključuje prisutnost infekcije u respiratornom sustavu (npr. aspergiloza; slika 2). Poželjno je učiniti i ultrazvučni pregled abdomena kojim se može uočiti moguće povećanje slezene i limfnih čvorova²¹. Osnovni dijagnostički postupci kod bolesnika s febrilnom neutropenijom prikazani su u tablici 4.

Liječenje

Liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom mora biti energično i brzo. Postavi li se sumnja na febrilnu neutropeniju, liječnik opće prakse mora bolesnika 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 dobivenome antibiogramu.

Prema smjernicama koje je objavila IDSA (Infectious Diseases Society of America)¹⁴ liječenje febrilne neutropenije, koja se isključivo provodi u bolnici, sastoji se od:

1. Procjene bolesnika: procjenjuje se spada li bolesnik s neutropenijom u rizičnu kategoriju za nastanak infekcije; treba utvrditi je li u terapiji potrebna primjena vankomicina.

Tablica 4. Osnovni dijagnostički postupci u obradi bolesnika s febrilnom neutropenijom
Table 4. The main diagnostic procedures in patients with febrile neutropenia

<p>Anamneza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ispitati detaljno povijest bolesti (duljina bolesti, terapija, obiteljska anamneza) • Saznati o mogućoj eksoziciji bolesnika infektivnim agensima (iscrpna epidemiološka anamneza) • Dužina trajanja povišene tjelesne temperature • Ostali znakovi i simptomi
<p>Fizikalni pregled</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koža • Pluća • Usta • Perinealna regija • Vanjski spolni organi
<p>Laboratorijska dijagnostika</p> <ul style="list-style-type: none"> • KKS (diferencijalna krvna slika – broj neutrofila) • Biokemijski nalaz krvi i urina • Hemokultura • Biopsija koštane srži • PCR za EBV, CMV viruse
<p>Radiološke pretrage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinusi • Pluća • CT grudnih organa • Ultrazvuk abdomena

2. Inicijalne antibiotske terapije

- *Oralna primjena* antibiotika primjenjuje se samo kod odraslih bolesnika s niskim rizikom za nastanak infekcije; primijeniti ciprofloksacin i amoksicilin-klavulonat; izabrati terapiju jednim od sljedećih antibiotika: cefepim ili ceftazidim, ili imipenem ili meropenem; monoterapija vankomicinom nije indicirana.
- *Kombinacija dvaju lijekova bez vankomicina*: primijeniti jedan od aminoglikozida uz istodobnu primjenu penicilina s antipseudomonalnim djelovanjem, cefalosporina (cefepim ili ceftazidim) ili karbapenema.
- *Primjena vankomicina uz jedan ili dva antibiotika*: uz vankomicin primijeniti cefepim ili ceftazidim sa ili bez primjene aminoglikozida; primijeniti vankomicin i karbapenem sa ili bez primjene aminoglikozida; primijeniti vankomicin uz penicilin s djelovanjem na Pseudomonas i aminoglikozide.

3. Modifikacije antimikrobne terapije tijekom prvog tjedna liječenja

Bolesnik postaje afebrilan u 3 – 5 dana: ako uzročnik infekcije nije identificiran, primijeniti najprikladnije antibiotike; ako uzročnik nije identificiran,

bolesnik ima nizak rizik za razvoj infekcije, a oralna antibiotska terapija je započeta, koristiti i dalje iste lijekove; ako je bolesnik na početku bio s malim rizikom za nastanak infekcije, a intravenska primjena lijekova je započela i nema naknadnih komplikacija, tada terapijski režim može biti promijenjen nakon 48 sati na *per os* primjenu lijekova: ciprofloksacin i amoksicilin-klavulanat za odrasle ili cefiksime za djecu; ako je bolesnik pod visokim rizikom za nastanak komplikacija, nastaviti korištenje istih intravenoznih lijekova.

Trajno povišena tjelesna temperatura tijekom prvih 3 – 5 dana: preispitati postojeću terapiju 3. dana od početka liječenja; ako nema pogoršavanja kliničke slike, nastaviti koristiti iste antibiotike; ako se klinička slika pogoršava treba promijeniti antibiotike; ako je bolesnik febrilan i nakon 5. dana od početka primjene antibiotika, treba razmišljati o uvođenju antifungalne terapije uz ili bez promjene antibiotika.

Dužina primjene antimikrobne terapije: ako je broj neutrofila $\geq 500/\text{mm}^3$ kroz dva 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 nastanak 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.

4. Primjena antivirusnih lijekova

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

5. Transfuzija granulocita

Ne preporučuje se u rutinskoj primjeni.

6. Primjene faktora stimulacije granulocitopoeze (G-CSF)

Ne primjenjuje se rutinski, o primjeni faktora stimulacije rasta granulocitopoeze treba razmišljati kada se očekuje pogoršanje bolesnikova stanja.

7. Primjene antimikrobne profilakse u afebrilnih bolesnika

Osim primjene trimetoprim-sulfametoksazola za sprječavanje nastanka pneumonitisa *Pneumocystis carinii*, profilaktička primjenu antibiotika u afebrilnih bolesnika ne preporučuje se, zbog mogućeg nastanka rezistencije mikroorganizma na antibiotik; profilaksa antifungikom flukonazolom i antivirusnim lijekovima aciklovirom ili ganciklovirom čine jamstvo za uspješnu alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.

ZAKLJUČAK

Mijelosupresija i njene komplikacije, a time i febrilna neutropenija, teške su komplikacije liječenja agresivnim agensima u bolesnika s onkološkim i hematološkim bolestima. Ovi bolesnici skloni su infekcijama, osobito onim bakterijskim. Potrebno je vrlo rano prepoznati znakove infekcije u ovih bolesnika i, što je najvažnije, što prije uputiti bolesnika na bolničko liječenje, kako bi se započelo pravovremeno s antimikrobnom terapijom, a time izbjegao i mogući smrtni ishod ovih komplikacija liječenja.

LITERATURA

- Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. *Essential Haematology*, 5th Edition. Oxford: Blackwell Publishing, 2006;94-107.
- Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: Definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):53-5.
- Pennington JE. Fever, neutropenia and malignancy: A clinical syndrome in evolution. *Cancer* 1977;39:1345-9.
- Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010;116:5555-63.
- Samphao S, Eremin JM, Eremin O. Oncological emergencies: clinical importance and principles of management. *Eur J Cancer Care* 2010;19:707-13.
- Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:53-9.
- Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E et al. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Pediatric Blood & Cancer* 2010;55:662-7.
- Boyle P, Robertson C, Kerr DJ. Anemia and neutropenia in cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14):886.
- Morrison VA. An overview of the management of infection and febrile neutropenia in patients with cancer. *Support Cancer Ther* 2005;2:88-94.
- Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient – New views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001;1:113-39.
- Warnock DW. Fungal infections in neutropenia: current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl D:95-105.
- Wood MJ. Viral infections in neutropenia—current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother* 1998 Jun;41(Suppl D):81-93.
- Kannagara S. Management of febrile neutropenia. *Community oncology* 2006;3:585-91.
- 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;34:730-51.
- Bux J, Behrens, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181-6.
- Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 2005;7:208–14.
- Godwin JE. Neutropenia. *Emedicine*. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/204821-overview>. Accessed October 4, 2009.
- Jenson B, Fever and Neutropenia. *Shiraz E-Medical Journal* [Internet]. 2004;5:88-//. Available at: <http://semj.sums.ac.ir/vol5/jan2004/fever&neutropnia.htm>. Accessed October 4, 2009.
- Yarbro CH, Frogge MH, Goodman M. *Cancer Symptom Management*. Third edition. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers, 2004;260.
- Al-Gwaiz LA, Babay HH. The Diagnostic Value of Absolute Neutrophil Count, Band Count and Morphologic Changes of Neutrophils in Predicting Bacterial Infections. *Med Princ Pract* 2007;16:344-7.
- Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. *Interna medicina*. Treće izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak, 2003;1027-8.