

Nötropenik hastaya yaklaşım

Approach to the neutropenic patient

 Feryal Karahan¹

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kl. Mersin, Türkiye

Nötropeni Tanımı ve Sınıflaması

Nötrofiller, 12-15 µm çapı ile polimorfonükleer hücreler olarak bilinen periferik dokudaki en büyük lökosit grubudur.¹ Nötrofillerin multipotent myeloid kök hücreden granülopoez süreci ile başlayan olgunlaşma evreleri miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit, band olarak devam eder ve sonuçta olgun nötrofillerin oluşumu ile sonlanır.

Kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerin yaklaşık yarısını beyaz küre hücreleri ve bu hücrelerin çoğunluğunu ise metamiyelosit ve sonrasındaki olgun hücreleri içeren granülositer seri oluşturur. Granülositer serinin %50'sini ise band ve nötrofiller oluşturur.

İnsan vücudunda her gün $1-1,5 \times 10^9$ /kg nötrofil üretilir. Nötrofillerin kemik iliğinden salınımı homeostatik bir denge tarafından kontrol edilir. Nötrofillerin büyük bir kısmını oluşturan %60-70'i de kemik iliğindeki depo havuzunda yer alır.² Dolaşımdaki nötrofiller ise vücuttaki toplam nötrofil sayısını sadece %5'ini temsil etmektedir. Nötrofillerin ortalama yarı ömrü 7-10 gündür. Olgun nötrofiller dolaşımda 3-12 saat kaldıktan sonra dokulara geçer ve dokuda 2-3 gün yaşar.²

Doęal bağışıklığın ilk savunma hattını oluşturan, bakteri ve mantarlara enfeksiyonlarına karşı fiziksel bariyerlerden sonra konak savunmasında başta fagositoz

olmak üzere pek çok farklı mekanizma ile koruma sağlayan hücrelerdir. Nötrofillerin yeterli işlev görebilmesi, üretim aşamasından başlayan periferik dolaşıma yeterli sayıda geçmesi, enfeksiyon bölgesine hızla göç etmesi, nötrofil içine mikroorganizmaların alınması ve öldürülmesini içeren sürecin eksiksiz bir şekilde sürdürülmesi ile mümkündür. Bu sürecin ilk ve en önemli basamağını ise kemik iliğinde yeterli sayıda nötrofilin üretilmesi oluşturmaktadır.

Nötropeni; mutlak nötrofil sayısının (MNS), yaşa ve ırka göre normal düzeyin altında olması olarak tanılanmaktadır. Mutlak/toplam nötrofil sayısı, basit olarak: Mutlak nötrofil sayısı (MNS) = beyaz küre sayısı x (% nötrofil + % band)/100 formülü ile hesaplanabilir. MNS'nı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlardan biri bazı toplumların (Afrikalı-Amerikalılar, Yemen Yahudileri, Etiyopyalılar ve bazı Araplar) normalden daha düşük beyaz küre ve MNS'na sahip olmasıdır.³ MNS etkileyen bir diğer önemli faktörler ise yaşıdır. Yaşamın ilk haftasında sayı (MNS) $5000/\text{mm}^3$ iken bu değer ikinci hafta ile bir yaş arasında $1000/\text{mm}^3$ 'e düşer. Bir yaşımdan sonra $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında MNS ise nötropeni olarak tanımlanır.

Yazının geliş tarihi: 25.03.2022

Yazının kabul tarihi: 25.03.2022

Sorumlu Yazar: Feryal Karahan, Uzman Doktor, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Mersin Tel: +90 324 2251000-3145, drferyalkarahan@gmail.com

Nötropenin ağırlığı MNS'na göre sınıflandırılır. Buna göre; MNS 1000-1500/mm³ arasında olanlar hafif, 500-1000/mm³ arası orta, <500/mm³ olması ağır ve <100/mm³ olması ise çok ağır nötropeni olarak değerlendirilir.^{4,5}

Nötropeni Nedenleri

Nötropeni kemik iliğinde yetersiz üretim, kemik iliğinden perifere çıkamama, artmış marjinyasyon-sekestrasyon ya da artmış yıkıma bağlı gelişebilir. Nötropeni akut veya kronik, kazanılmış veya doğuştan ya da yaşa bağlı nedenler göz önüne alınarak sınıflandırılabilir. Ancak bu sınıflandırma sistemlerine uymayan ve sınıflamakta zorlanılan, etyolojisi henüz tam olarak çözülmemiş ve çocuklukta rastlanılan kronik benin nötropeni ve ailevi nötropeni olarak bilinen iki nötropeni tipi daha vardır.

1) Kronik iyi huylu nötropeni; altta yatan enfeksiyöz, enflamatuvar ya da malign hastalığın olmadığı durumlarda nötropenin en sık nedenidir. Dört yaş altında ailede benzer hastalık öyküsü olmayan ve MNS'inin 200-500/mm³ arasında olduğu iyi huylu seyirli bir hastalıktır. Bu hastaların kemik iliği incelemesi ya normaldir, ya da miyeloid öncüllerde artma ve geç evrede olgunlaşmada duraklama vardır. Tedavide tekrarlayan enfeksiyon durumlarında G-CSF kullanılması önerilir.²

2) İyi huylu ailevi nötropeni; nötropeni hafiftir ve enfeksiyonlara eğilim yoktur. Otozomal baskın olarak kalıtılır. Bu nedenle yakınma olmasa da ebeveyn ve kardeş kan sayımları da incelemeye alınmalıdır.⁴

A) Kalıtsal nedenlere bağlı nötropeniler

Nötrofillerin çoğalma veya olgunlaşma evrelerinin herhangi bir döneminde oluşan bozukluklara bağlı gelişen nötropenilerdir. Nadiren görülür ancak tekrarlayan enfeksiyonlara neden olması ve kronik seyirli olması nedeniyle önemlidir. Çoğunda erken apoptoz nötropenin nedenidir. Doğuştan ağır nötropenilerin tanısında son yıllarda genetik testler sık kullanılmaya başlamıştır.

1. Kostmann sendromu

Doğumdan itibaren başlayan, ağır nötropeni(<200 mm³) ve erken çocukluk döneminde görülen ağır bakteriyel enfeksiyonlar hastalığının en önemli bulgusudur. Sıklığı 12/1.000.000 ve kız/erkek oranının eşit olduğu nadir bir nötropenidir. Bildirilen kalıtım modelleri değişkendir ve otozomal dominant (AD), otozomal resesif (AR) veya X'e bağlı olabileceği gibi kendiliğinden mutasyonlar sonucunda da oluşabilir.⁴ Bu sendromdan sorumlu tutulan Nötrofil elastaz-2 (ELA-2) genindeki mutasyonlar, hastaların çoğunda tanımlandı ve kemik iliğinde promiyelosit/miyelosit evresinde olgunlaşmanın durmasına yol açtığı gösterildi. Hastalar hematolojik malignite gelişimi açısından yüksek risk altındadır; Etkilenen bireylerin her yıl yaklaşık %2'si miyelodisplastik sendrom veya akut miyeloid lösemiye ilerlemektedir. Klinik olarak omfalit, otit, pnömoni, sepsis, cilt ve karaciğerde abse şeklinde ağır bakteriyel enfeksiyonlar saptanır. Kostmann sendromu için tedavi enfeksiyonun tedavisi ve granülosit-koloni stimüle edici faktörü (G-CSF) içerir, G-CSF yanıtı ise kemik iliği transplantasyonu yapılmalıdır.

2. Siklik nötropeni

Döngüsel nötropeni (CN), her 21 günde bir (aralık 12-31 gün) düzenli aralıklarla meydana gelen şiddetli nötropenin (ANC 200/mm³) periyodik bir şeklidir. Nötropeni yaklaşık 3-5 gün sürer. Nötropeniye bağlı olarak gelişen ateş, ağırlı ağız ülserleri, lenfadenopati ve tekrarlayan enfeksiyonlar ile karakterizedir. Hastaların neredeyse tamamı nötrofil elastaz geninde mutasyona sahiptir. Genellikle otozomal baskın kalıtılmakla birlikte sporadik vakalarda bildirilmiştir. Düşük doz G-CSF'le ataklar arasındaki süre uzar ve nötropeni süresi kısalır. Böylece hastaların enfeksiyon sıklığı azaltılarak izlenebilir. Hematolojik malignite riskinde artış yoktur.⁶

3. Shwachman-Diamond sendromu

Shwachman-Diamond sendromu (SDS), metafizyal displazi ve ekzokrin pankreas eksikliğinin eşlik ettiği şiddetli nötropenin (ANC<0,5×10⁹/L) son derece

nadir bir nedendir. Sıklığı 1/100.000-200.000 olup erkeklerde daha sık görülür ve genellikle bebeklik döneminde bulgu verir. Hastaların %90'ında, kromozom 7'nin sentromerik bölgesinde yer alan Shwachman-Bodian-Diamond sendromu genini içeren mutasyonlar tanımlanmıştır.⁷ Tedavide pankreatik yetmezlik için ağızdan pankreatik enzimler; kemik iliği yetmezliği için siklosporin A; derin nötropeni için G-CSF kullanılır. Bu hastalarda en kısa zamanda kemik iliği transplantasyonu yapılmalıdır.^{2,4}

4. Chédiak-Higashi sendromu ve primer nötropenin diğer nedenleri

Chédiak-Higashi sendromu (CHS), ciddi immün yetmezlik, sık bakteriyel enfeksiyonlar, parsiyel okulokutanöz albinizm, kanama bozukluğu, ilerleyici nörolojik defisit ile karakterize kromozom 1q43 üzerindeki LYST genindeki mutasyonlarla ilgilidir. Tedavide fırsatçı bakteriyel enfeksiyonlar için profilaktik antibiyotik ve kemik iliği nakli uygulanmaktadır.

Nötropenin diğer nadir birincil nedenleri arasında miyelokateksis, retiküler disgenezi, ve diskeratoz konjenita yer alır.^{2,4} Nötropeni X'e bağlı agamaglobulinemide (%25), X'e bağlı hiperimmunglobulin M sendromunda (%50) olduğu gibi immün yetmezlikler ve glikojen depo hastalığı (GDH) tip 1b gibi doğumsal metabolik hastalıklarda da görülmektedir.

B) Kazanılmış (sonradan gelişen) Nötropeniler

1.Enfeksiyon ilişkili nötropeni

Çocukluk çağında enfeksiyonlar sık görüldüğü için bu dönemde rastlanılan nötropenilerin de en sık nedeni enfeksiyonlardır.

Doğrudan veya immün aracılı bir süreç yoluyla kemik iliğinde granülopoezi baskılayabilecekleri gibi yıkımda artışa neden olarakta nötropeniye yola açabilirler. Enfeksiyon hastalıklarında nötropenin derecesi oldukça değişkendir. Akut geçici nötropeniler en sık Suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, hepatit A ve B, influenza, sitomegalovirus, Ebstein-Barr

virus, parvovirus B19, adenovirus ve koksaki gibi viral enfeksiyonlardan sonra oluşur. Enfeksiyon başlamadan önceki birkaç günde başlayıp, viremi sonlanana kadar nötropeni devam edebilir. Ayrıca S. aureus, brusella, riketsiya ve tüberküloz gibi bakteriyel enfeksiyonlarda da nötropeni görülebilir. Şiddetli nötropenin olduğu ağır sepsis durumlarında G-CSF kullanımı fayda sağlayabilir.⁵

2. İlaçlarla ilişkili nötropeni

İlaça bağlı nötropenin tüm nötropeni vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturduğuna ve ölüm oranlarının %12-25 kadar yüksek olduğuna inanılmaktadır. İlaçlarla ilişkili nötropenin nedenleri;

1) Kemik iliğinde yapımın baskılanmasına kemoterapötik ilaçlar doğrudan toksisite ile yol açabilecekleri gibi nadiren antibiyotikler, antidiyabetik, antihistaminik ve antihipertansif ilaçlar idiyosenkrazik olarak yol açabilir.

2) İlaç metabolizasyondaki farklılıklara bağlı nötrofillerin artmış yıkımı (fenotiazin, tiourasil).

3) Antikor veya kompleman aracılı mekanizmalar yoluyla ilaca bağlı nötropeni nadirdir ve tahmini sıklık milyon kişi başına 3.4 vakadır.

Hastalar sıklıkla ateş, boğaz ağrısı, sepsis, stomatit ve pnömoni ile başvururlar (fenilbutazon, klorpropamid).^{4,5}

Tedavi etken olan ilacın kesilmesidir. İlacın kesilmesiyle ortalama 10 günde düzelmesi beklenir, ancak bazen bu süre daha uzun olabilir.

3.Beslenme eksikliği

Çeşitli makro ve mikro besin eksiklikleri, etkisiz miyelopoezin bir sonucu olarak nötropeni de dahil olmak üzere periferik sitopenilerle sonuçlanabilir. Folat/vitamin B12 eksikliği ve bakır eksikliği sıklıkla, şiddeti değişken olan bir nötropeni ile hafif trombositopeninin eşlik ettiği megaloblastik anemiye yol açabilir.⁸ Tanı, uygun klinik ve laboratuvar çalışmaları ile doğrulanabilir.

Tedavi ise beslenmenin düzenlenmesini ve vitamin eksikliğinin düzeltilmesini içeren destekleyici bakımı içerir.

4. Otoimmün nötropeni

Otoimmün nötropeni spontan gelişebilir ya da otoimmün hastalıkların bir parçası olarak ikincil nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. Nötrofillerdeki NA1, NA2, ND1, ND2 ve NB1 gibi antijenlere karşı oluşmuş IgM ve IgG yapısındaki nötrofile özgün otoantikörlerin periferik nötrofilleri yıkması ile oluşan kronik bir nötropenidir.^{9,10}

Otoimmün nötropeniler;

a) Birincil otoimmün nötropeni;

Nadirdir ve daha çok kızlarda ve iki yaş altındaki çocuklarda hafif cilt ve üst solunum yolu enfeksiyonları ile görülür. Klinik seyri iyidir ve nötropeni genellikle kendiliğinden düzelir.

b) İkincil otoimmün nötropeni;

Otoimmün hastalıkların bir parçası olarak genellikle erişkin yaşlarda görülür. Tedavide antikora yönelik olarak siklosporin ve metotreksat gibi sitotoksik ilaçlar ve nötropenin ciddi olduğu enfeksiyonlarda G-CSF kullanılabilir.

Çocukluk çağına ikincil otoimmün nötropeni düşünüldüğünde romatolojik hastalık düşünülüyorsa, lenfadenopati, dalak büyüklüğü ve otoimmünite ile seyreden hastalıklar olan otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) ve Evans sendromu mutlaka akla gelmelidir.

Tedavi de ağır enfeksiyon varlığında antibiyotiklerin yanında yüksek doz damardan immunglobulin ve G-CSF kullanılabilir.

5. İzoimmün neonatal nötropeni

Maternal alloimmunizasyon, yenidoğanlarda potansiyel bir nötropeni nedenidir. Bebek nötrofillerindeki HNA1, HNA2, HNA3, HNB1 ve HNC1 antijenlerine karşı, duyarlanmış annede oluşan antikörlerin plasenta yoluyla bebeğe geçmesi sonucu nötrofil yıkımı gerçekleşir. Nötrofil spesifik antikörler HNA-1a/1b/2a vakaların %50'sinde

tanımlanmıştır. Genellikle doğumdan kısa bir süre sonra tanımlanır ve 2-3 aylıkken kendiliğinden düzelir Etkilenen bebeklerde, cilt enfeksiyonları, omfalit, ateş ve solunum/idrar yolu enfeksiyonu olarak kendini gösteren enfeksiyon riskinde artış vardır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışların yaklaşık %1,5'inden sorumludur ve %5 gibi yüksek bir mortalite oranına sahip olabilir. Tedavi genellikle destekleyicidir. G-CSF septik hastalarda önerilir.¹¹

Nötropeni-enfeksiyon ilişkisinin değerlendirilmesi

Nötropeni ve enfeksiyon ilişkisi iyi bilinmesine rağmen her zaman esas belirleyici etken nötrofil sayısı değildir.

Bunun bir kanıtı olarak ağır nötropenisi olmasına rağmen hiç enfeksiyon geçirmeyen ya da ağır enfeksiyon geçirmeyen hastaların varlığı gösterilebilir. Kemik iliğinde myeloid seri hücre yapımının yeterli olduğu ve periferde yıkımın artması sonucu gelişen nötropenilerde enfeksiyon riski daha azdır. Nötropenin şiddeti ile enfeksiyon sıklığı ve ağırlığı da ters orantılıdır. Bir diğer önemli noktada nötropeniye ek olarak nötrofil işlev bozukluğu, malnutrisyon varlığı ve hasta yaşının küçük olması gibi bazı belirleyici faktörlerin varlığının enfeksiyon şiddetini arttırmasıdır. Kısacası nötropeni enfeksiyon ilişkisinde nötrofil sayısı her zaman tek başına bir belirleyici olmamaktadır.

Nötropenik hastanın değerlendirilmesi

Nötropenik bir hastanın değerlendirilmesinde ilk basamak ayrıntılı bir anemnez alınmasıdır. Nötropenin başlangıç zamanı, açıklanamayan bebek ölümünü içeren aile öyküsü, ilaç kullanım ile hastanın enfeksiyon sıklığı ve geçirilmiş veya geçirilmekte olan enfeksiyonlar ile bunların sıklığı sorgulanmalıdır.

Hastanın ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalıdır. Muayene esnasında hastanın fenotipi incelenmeli, büyüme gelişme geriliği değerlendirilmelidir.

Ayrıca enfeksiyon bulgularına yönelik özellikle müköz membranlar,

gingiva, dişler, cilt, kulak zarı, perianal bölge, karaciğer, dalak, lenf bezleri ve tırnak yatak çevresi titizlikle incelenmelidir.

Tanı Testleri

Nötropeni tanısında klinisyene yol gösteren, en sık kullanılan, basit ve ucuz test tam kan sayımıdır (TKS). TKS'daki yanlış bir değerlendirmeyi önlemek için kan örneğinin uygun şartlarda alındığından ve bekletilmediğinden emin olunmalı ya da gerekli görülmesi halinde kan örneğinin nitelikli bir otomasyon aleti ile sayımı tekrarlanmalıdır. Nötropeni periferik kan yayması ile doğrulandıktan sonra incelemeye geçilmelidir. Periferik yayma da blast varlığı lösemiye, hipersegmente nötrofil varlığı vitamin B12, folat eksikliğini ya da çekirdekli eritrosit varlığının hemolitik anemiyi göstermesi gibi özgül tanılara yönelik bulgularda dikkatlice değerlendirilmelidir. Bir diğer önemli noktada nötropeni değerlendirilirken çocuğun yaş aralığının göz önüne alınması ve yaşa göre standart nötrofil sayıları baz alınarak değerlendirmenin yapılmasıdır. Laboratuvar değerlendirmesinde özellikle hafif trombositopeni ve makrositik anemisi olan hastalarda megaloblastik anemi tanısı düşünülmeli serum vitamin B12, folat, bakır ve çinko seviyeleri istenmelidir. Bu hastalarda bir diğer olasılık da sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün sitopenilerdir. Bu bozuklukların herhangi biri tarafından açıklanamayan ek sitopenileri olan veya olmayan nötropenili hastalarda, miyelodisplastik sendrom gibi maligniteleri teşhis etmek için akış sitometrik analizi ve sitogenetik (floresan in situ hibridizasyon gibi yardımcı teknikler dahil) ve kemik iliği örnekleme gerekliliği olabilir. Tüm bu testler ile açıklanamayan durumlarda;

1. Sıklık nötropeniye dışlamak için haftada üç kez, 6-8 haftalık çizelgeler düzenlenmesi,
2. Bağışıklık durumuna yönelik (immünglobulinler ve hücreyel immüniteye yönelik immünolojik testler, Antinükleer antikor vs) testler
3. Metabolik hastalık taraması (Plazma ve idrar aminoasit taraması b. Serum

vitamin B12, folik asit ve bakır düzeyleri)

4. Viral enfeksiyona yönelik testler
5. Antinötrofil antikor tayini
6. Kromozom kırık tayini (Fanconi anemisini belirler), Kemik grafileri (kıkırdak-saç hipoplazisi, Shwachman-Diamond sendromu, Fanconi anemisi)ve Akım sitometri incelemesi CD55 ve CD59 (PNH hastalığı)gibi düşünülen hastalığa yönelik spesifik testler ile
7. Gen mutasyon incelemeleri (ELA2, GFI-1, WAS, SBDS (Shwachman-Diamond sendromu) HAX1, TAZ (Barth sendromu), Fanconi genleri, LYST (Chediak Higashi sendromu), G6PC3 eksikliği, gibi) istenebilir.

Çocuklarda gelişen nötropenilerin büyük bir çoğunluğu enfeksiyonlara ikincil olarak geliştiğinden gereksiz testlerden kaçınmak önemlidir. Bu noktada klinisyen için klinik daima tetkik istemede yol gösterici olmalı ve acele edilmemelidir. Nötropenin şiddeti ve süresi ile nötropeniye eşlik eden ishal, gelişme geriliği gibi ek bulgular laboratuvar çalışmalarının genişliğini belirlemede yol gösterici olmalıdır.

Tedavi

Nötropenik hastanın tedavisi nötropeni nedenlerinde belirttiğimiz etyolojiye yönelik yapılmaktadır. Önemli bir noktada nötropenide tedavisi aciliyet gerektiren nötropenik ateştir.

Nötropenik ateş nötropenik bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral ateş ölçümünün 38.3 C°den daha yüksek olması ve en az bir saat süre ile ateşin sebat etmesidir. Hastanın kültürleri alınarak geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalı ve hastayı koruyucu önlemler (tek kişilik oda da kalma, ziyaretçi kısıtlaması ve Ağız mukozası, perine, rektumdan yapılacak girişimlerin önlenmesi gibi) alınmalıdır. Hastanın Kostmann, Shwachman Diamond tanısı varsa ya da sepsiste ve ağır nötropenik ise G-CSF 5 µg/kg dozunda başlanması ve nötrofil sayısına göre takip edilmesi önerilmektedir. Günlük G-CSF dozu 8 µg/kg dan fazla olan hastalarda MDS ve AML gelişme riskinin yüksek olduğu

bilinmektedir. Maliniteye dönüşüm ile G-CSF kullanımı arasında bir ilişkiden şüphelenilmektedir. Ancak bu daha çok G-CSF kullanımından sonra enfeksiyondan kayıpların azalması ile artan yaşam süresine bağlı olarak hastalarda ortaya çıkması şeklinde yorumlanmaktadır.

Vitamin B3 (niyasin) ile G-CSF'in birlikte verilmesinin nötrofil sayısını dört haftanın sonunda anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir.

Yazar Katkısı: Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme: FK

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır

Kaynaklar

1. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol* 2012; 189: 2689-95.
2. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol* 2002; 39: 75-81.
3. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007;146:486-9.
4. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2011. p. 275-95.
5. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev* 2013; 34: 173-84.
6. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol*. 2002; 39(2): 89- 94.

7. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet*. 2003; 33(1): 97- 10.
8. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020; 87(3): 153- 164.
9. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol* 2002; 39: 121-7.
10. Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol* 2015; 6: 15- 24.
11. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol*. 2017; 178(3): 351- 363.