



# UNIVERSITY OF TAMPERE

This document has been downloaded from  
Tampub – The Institutional Repository of University of Tampere

The permanent address of the publication is <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201210241064>

Author(s): Lohi, Olli; Vettenranta, Kim  
Title: Lasten pienentyneet valkosolumäärät  
Year: 2011  
Journal Title: Duodecim  
Vol and number: 127 : 14  
Pages: 1440-1446  
ISSN: 0012-7183  
Discipline: Gynaecology and paediatrics  
School /Other Unit: School of Medicine  
Item Type: Journal Article  
Language: fi  
URN: URN:NBN:fi:uta-201210241064  
URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo99664.pdf>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

# Lasten pienentyneet valkosolumäärät

Lasten pienentyneet valkosolumäärät johtuvat tavallisesti neutrofiilisten granulosyyttien määrän vähentymisestä. Yleensä kyseessä on ohimenevä virusinfektioihin liittyvä ilmiö. Imeväisiässä ja varhaislapsuudessa immuunivälitteiset neutropeniat ovat mahdollisia pitkittyneen leukopenian aiheuttajia. Harvinaisia leukopenian aiheuttajia on lukuisia, ja taustalla voi olla synnynnäinen luuydinsairaus, jokin oireyhtymä tai pahanlaatuinen veritauti. Neutropeniaan liittyvä infektioriski on suurentunut nimenomaan niillä potilailla, joiden neutropenian taustalla on luuytimen tuotantovika. Jatkokutkimukset ovat tarpeen, mikäli pienentyneisiin valkosoluarvoihin liittyy merkittäviä infektioita, muita hematologisia poikkeavuuksia tai poikkeavia kliinisiä löydöksiä.

**Lapsilla tavataan usein** viitearvoja pienempiä valkosolumääriä. Pääosin ilmiö liittyy ohimeneviin virusinfektioihin, mutta joskus synnä voi olla synnynnäinen tuotantovika tai pahanlaatuinen verisairaus. Useimmiten pienten valkosolumäärien taustalla on vähentynyt neutrofiilisten granulosyyttien määrä eli neutropenia.

## Valkosolujen tuotanto

Valkosoluista voidaan erotella pääluokiksi granulosyyttien ja lymfosyyttien lisäksi monosyytit, jotka erilaistuvat kudoksissa makrofageiksi ja dendriittisoluiksi. Granulosyytit jaotellaan sytoplasmisten jyvästen värjäytymisen perusteella neutrofiilisiin, eosinofiilisiin ja basofiilisiin. Granulosyyttisten valkosolujen kypsyminen luuytimessä kestää normaalisti 10–14 vuorokautta (Siitonen ja Koistinen 2007). Verenkierrossa neutrofilejä on vain 5 % niiden kokonaismäärästä elimistössä, ja ne jakaantu-

vat tavallisimmin tasan kiertävään osaan ja verisuonten seinämiin tarttuneeseen osaan. Tarttumisilmiöstä käytetään nimitystä marginaatio (Säily 2007, von Vietinghoff ja Ley 2008). Elimistön granuloipoiesin kaikista soluista valtaosa on luuytimessä (90 %), ja näitä soluja vapauttamalla elimistö reagoi lisääntyneeseen neutrofiilitarpeeseen. Tavallisesti sauvatunaisia nuorempia granuloipoiesissa syntyneitä soluja ei havaita verenkierrossa. Neutrofiilisten granulosyyttien osalta infektio puolustus perustuu bakteerien ja sienten fagosytointiin sekä antimikrobisten peptidien, proteaasien ja happiradikaalien vapauttamiseen.

Vastasyntyneellä valkosolujen määrä on suuri, ja näistä soluista valtaosa on neutrofiilisiä granulosyyttejä. Leukosyyttien kokonaismäärä pienenee ensimmäisen elinviikon aikana, ja niiden jakauma muuttuu lapsuusiälle tyypillisesti lymfosyyttivaltaiseksi (Rajantie 2010). Kouluikäisestä eteenpäin valkosolujen erittelyn jakauma alkaa vähitellen lähestyä aikuisten tasoja.

## Neutropenia

Neutropenialla tarkoitetaan tilaa, jossa veren neutrofiilien määrä on alle  $1,5 \times 10^9/l$ . Imeväisiässä tason  $1,0 \times 10^9/l$ , ylittävät määrät katsotaan kuitenkin vielä normaaleiksi. Neutropenian sanotaan olevan keskivaikea, kun neutrofiilien määrä on  $0,5-1,0 \times 10^9/l$ , ja vaikea, kun se on alle  $0,5 \times 10^9/l$  (Salmi ym. 2007). Lievä tai keskivaikea neutropenia ei lisää infektioriskiä merkittävästi mutta voi silti olla viitteenä perustaudista. Erittäin vaikeassa neutropeniassa (agranulosytoosi) neutrofiilien määrä on alle  $0,2 \times 10^9/l$ , ja tällöin infektioriski on huomattavasti suurentunut. Vaikeassa neutropeniassa potilaat kärsivät tyypillisesti absesseista, selluliiteista, suu- ja ientulehduksista, keuhkokuumeista ja sepsiksistä. Infektiot ovat yleensä peräisin elimistön

rajapinnoilta eli limakalvoilta, iholta tai ruoansulatuskanavasta, ja yleisimpiä aiheuttajia ovat stafylokokit ja gramnegatiiviset bakteerit. Neutropenian seurauksena paikallisreaktiot ovat vaimentuneita (esim. vähäinen märkäeritys, lievät imusolmukesuurentumat). Neutropenia yksistään ei heikennä vastustuskykyä viruksia tai parasittejä vastaan.

Valkosolujen erittelyä tarkasteltaessa on syytä kiinnittää huomiota prosenttiosuuskien lisäksi myös alaluokkien absoluuttisiin määriin. Esimerkiksi neutrofiilisten granulosityttien normaalia pienempi prosenttiosuus ei välttämättä ole merkki neutropeniasta vaan lymfocytoosista.

## Infektioiden aiheuttama neutropenia

Ohimenevän neutropenian yleisimpänä syynä ovat virusinfektiot (Segel ja Halterman 2008). Virusinfektioissa neutropenia ilmenee tyypillisesti parin vuorokauden kuluessa ja kestää 3–8 vuorokautta. Mekanismeiksi on esitetty kiertävien neutrofiilien ajautumista marginaatio-osaan, kerääntymistä kudostuhoalueille tai niiden vasta-ainevälitteistä hajottamista. Jos potilaalla todetaan virustaudin yhteydessä merkittävä leukopenia tai neutropenia, löydöstä on hyvä seurata ottamalla noin kahden viikon kuluttua täydellinen verenkuvaa. Virus-tautien lisäksi myös muut infektiot voivat johtaa merkittävään neutropeniaan (TAULUKKO 1). Esimerkiksi vastasyntyneiden bakteerisepsis voi aiheuttaa neutropeniaa neutrofiilien lisääntyneen tarpeen, vähäisten varastojen ja pienen tuotantokapasiteetin vuoksi.

## Autoimmuunivälitteiset neutropeniat

Lapsuusiän autoimmuunineutropenia (AIN) on yleisin pitkäkestoisen neutropenian syy lap-

**TAULUKKO 1.** Neutropenioiden muotoja ja aiheuttajia.

<b>1. Infektiot</b>
Virus CMV, EBV, hepatiitti, influenssa, RSV, parvorokko, vesirokko, HIV Bakteri Salmonella, tuberkuloosi, tularemia
<b>2. Immuunivälitteiset</b>
Auto- ja alloimmuunineutropenia
<b>3. Synnynnäiset</b>
Syklinen neutropenia Vaikea synnynnäinen neutropenia Shwachman–Diamondin oireyhtymä Luuydinviat Fanconin anemia, synnynnäinen dyskeratoosi, Bloomin oireyhtymä, amegakaryosyyttinen trombositopenia Myelokateksia Rusto-hiushypoplasia Metaboliset taudit GSD1b, Pearsonin oireyhtymä Immuunivajavuustilat Hyper-IgM-oireyhtymä, X-kromosomaalinen agammaglobulinemia, retikulaarinen dysgenesia Chédiak–Higashin oireyhtymä Griscellin oireyhtymä Barthin oireyhtymä Wiskott–Aldrichin oireyhtymä
<b>4. Pahanlaatuiset tai hematologiset taudit</b>
Leukemia, lymfooma, neuroblastooma Aplastinen anemia Luuydinmetastaasi
<b>5. Muut</b>
Lääkkeet (mm. antiepileptit, antipsykootit, sulfatrimetopriimi, kefalosporiinit) Solunsalpaaja- ja sädehoito Aliravitsemus ja vitamiinipuutokset (B12, foolihappo) Vaikea raskaudenaikainen sikiön kasvuhäiriö Hypersplenismi Marginaatioepäsuhta ("pseudoneutropenia")

suusiässä (Dinauer ja Newburger 2009). Se voi esiintyä erillisenä ilmiönä, yhdessä muiden autoimmuunitautien kanssa (esim. AIHA) tai sekundaarisena ilmiönä infektioiden, lääkkeiden ja pahanlaatuisten kasvainten yhteydessä. AIN johtuu neutrofilien pintaan kiinnittyneiden vasta-aineiden laukaisemasta hajottamisprosessista. Tyypillisesti AIN:ään sairastuva on 8–11 kuukauden ikäinen perusterve lapsi. Neutrofilien määrä on diagnosoitukella varsin pieni,  $\sim 0,2 \times 10^9/L$ . Veren kuvassa havaitaan usein samanaikainen monosytoosi tai eosinofilia, ja niinpä valkosolujen kokonaismäärä pysyy viitealueella. Potilailla on tavanomaista enemmän infektioita, mutta nämä ovat yleensä lieviä (korvatulehdus, ientulehdus, ihoinfektiot, ylähengitystieinfektiot) (Dinauer ja Newburger 2009). He eivät kärsi vakavista infektiosta, koska kykenevät hätätilanteessa vapauttamaan luuytimeen varastoituneita neutrofileja. AIN:n diagnostiikka perustuu kokonaisarvioon: tyypillinen ikä, vähäinen tai lievä oirekuva ja neutropeniaa lukuunottamatta normaali täydellinen verenkuvaa. AIN-potilaille ilmaantuu hyvä vaste valkosolukasvutekijä- tai kortikosteroidihoitoihin, mitä käytetään joskus diagnostiikan apuna (Dinauer ja Newburger 2009). Tarvittaessa potilaille voidaan tehdä luuydintutkimus, ja siinä tulee esille yleensä lisääntynyt myeloinen tuotanto. Neutrofilivasta-aineiden tutkiminen verinäytteestä ei ole riittävän luotettava menetelmä. Potilailta kannattaa määrittää immunoglobuliinipitoisuudet, sillä AIN voi liittyä dys- tai hypogammaglobulinemiaan. AIN korjaantuu itseksseen siten, että keskimääräinen taudin kesto on noin puolitoista vuotta (7–24 kk) (Dinauer ja Newburger 2009). Niin sanottu krooninen idiopaattinen neutropenia on myös usein vasta-ainevälitteistä (Kobayashi ym. 2002).

Vastasyntyneen alloimmuunineutropenia voi syntyä äidin immunisoiduessa raskauden aikana itselleen vieraille sikiön neutrofiliantigeeneille. Kyseessä on analoginen ilmiö punasolujen hemolyysiä aiheuttavalle Rh-immunisaatiolle. Äidin oma AIN voi myös välittyä sikiölle. Molemmista tapauksista IgG-luokan vasta-aineet kulkeutuvat istukan kautta si-

kiöön, saavat aikaan neutropenian ja altistavat vastasyntyneen neutropenisille infektiolle. Vakavassa infektiosta on tällöin vaikea tietää, johtuuko neutropenia immunisaatiosta vai sepsiksestä. Neutropeniselle vastasyntyneelle suositellaan mikrobilääkitystä herkästi, jopa ennen kliinisten infektiioireiden ilmaantumista (Dinauer ja Newburger 2009). Lisäksi voidaan käyttää immunoglobuliini-infusiota ja valkosolukasvutekijähoitoa (Maheshwari ym. 2002). Tehohoidossa olevalle neutropeniselle potilaalle annetaan herkästi lisäksi sieniprofylaksi. Neutropenia korjaantuu itseksään muutaman viikon tai kuukauden kuluessa äidin vasta-aineiden hävittyä vastasyntyneen elimistöstä.

### Shwachman–Diamondin oireyhtymä

Shwachman–Diamondin oireyhtymä (SDS) on systeemitauti, joka kohdistuu useihin elimiin (Toivainen-Salo ym. 2010). Tavanomaisin hematologinen poikkeavuus on neutropenia, jota ilmenee valtaosalla potilaista (Burroughs ym. 2009). Yhdeksälläkymmenellä prosentilla on mutaatio SBDS-valkuaisessa, joka osallistuu tumajyväsessä ribosomaalisen RNA:n muokkaukseen (Boocock ym. 2003). Potilaista jopa kolmasosan arvioidaan sairastuvan 30 vuoden seuranta-aikana myelodysplastiseen syndroomaan (MDS) tai akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) (Burroughs ym. 2009). Potilaiden hoito koostuu haimaentsyymikorvauksesta ja vaikeissa neutropeniata-pauksissa valkosolukasvutekijästä. Säännöllinen verenkuvaa- ja luuydinseuranta on tärkeää pahanlaatuisten luuydinmuutosten varhaiseksi toteamiseksi.

### Vaikea synnynnäinen neutropenia

Ruotsalainen lastenlääkäri Rolf Kostmann julkaisi vuonna 1950 yhdeksän potilaan sarjan, jossa hän kuvasi ensimmäistä kertaa vaikean synnynnäisen neutropenian. Potilailla oli vaikeita bakteeri-infektioita heti syntymän jälkeen (mm. absesseja). Näillä potilailla oli väistävasti periytyvä vaikea synnynnäinen

neutropenia eli Kostmannin tauti, joka johtuu pääosin *HAXI*-geenin mutaatiosta (Klein ym. 2007). Vaikean synnynnäisen neutropenian sporadista, vallitsevaa periytymismuotoa aiheuttavat muun muassa neutrofiililastaasigeenin mutaatiot (Dale ym. 2000). Tämän geenin mutaatiot, jopa täysin identtiset, voivat siis aiheuttaa kaksi kliinisesti erilaista neutropeniaa (vrt. syklinen neutropenia). Vaikeassa synnynnäisessä neutropeniassa myelooisten solujen kypsyminen on pysähtynyt promyelosyyttivaiheeseen. Solut ajautuvat varhaiseen apoptoosiin, ja potilaiden verenkierrossa neutrofiilien määrä on alle  $0,2 \times 10^9/l$ . Kymmenen-vuotisen seurannan aikana joka viides potilas sairastui akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) tai myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS) (Rosenberg ym. 2006). AML:n ja MDS:n riskiä lisää valkosolukasvutekijähoido, jolla potilaiden neutrofiilitaso ja kliiniset oireet saadaan osittain korjattua. Potilaiden tarvitsema valkosolukasvutekijäannos on suurempi kuin syklisessä neutropeniassa, ja hoidon kesto ja suuri annos korreloivat positiivisesti AML- ja MDS-riskiin (Donadieu ym. 2005). Tehostetun hoidon ansiosta kuolleisuus vaikean synnynnäisen neutropenian aiheuttamiin infektiokomplikaatioihin on pienentynyt 6–7 %:sta 0,9 %:iin vuodessa (Rosenberg ym. 2006).

## Syklinen neutropenia

Sykliselle neutropenialle on tyypillistä säännöllisesti kolmen viikon välein ( $21 \pm 3$  vrk) toistuvat neutropeniajaksot, jolloin neutrofiilien määrä vähenee noin 3–5 vuorokauden ajaksi alle  $0,2 \times 10^9/l$ . Tavanomaisesti myös retikulosyyttien ja verihiutaleiden määrät muuttuvat syklisesti (”syklinen hematopoiesi”) mutta vaihtelevat yleensä viitealueen rajoissa. Valkosolujen kokonaismäärässä ei välttämättä tapahdu muutoksia samanaikaisen monosytoosin vuoksi. Neutropenian yhteydessä potilailla on kuumetta, suu-, ien- ja nielutulehduksia sekä aftoja. Diagnoosiin päästään oirekirjanpidon ja tiheiden verikokeiden avulla (täydellinen verenkuva 2–3 kertaa viikossa kuuden viikon ajan). Diagnostiikassa voidaan

## YDINASIAAT

- ▶ Lasten leukopenia johtuu yleensä veren pienestä neutrofiilimäärästä.
- ▶ Leukopenia on tavallista erityisesti virusinfektioiden yhteydessä ja korjaantuu itseksen parissa viikossa.
- ▶ Autoimmuunineutropenia on yleisin pitkittyneen neutropenian syy lapsuusiässä.
- ▶ Pitkittynyt neutropenia, joka altistaa infektioille tai johon liittyy muita oireita ja löydöksiä, vaatii jatkotutkimuksia.
- ▶ Pahanlaatuiset luuydintaudit ovat lapsilla harvinaisia leukopenian aiheuttajia.

hyödyntää myös geneettisiä tutkimuksia, sillä potilailla on mutaatio neutrofiililastaasigeenissä (Horwitz ym. 1999). Vaikeissa tapauksissa potilaat hyötyvät pieniannoksisesta valkosolukasvutekijähoidosta ( $2–3 \mu\text{g}/\text{kg}$  1–2 vuorokauden välein). Yleensä taudin kliininen kuva lievenee iän myötä. Sykliseen neutropenian ei liity lisääntynyttä AML:n tai MDS:n riskiä (Donadieu ym. 2005).

## Pahanlaatuiset ja hematologiset syyt

Leukopenian tai neutropenian taustalla saatava olla luuytimen tilaa vievä prosessi kuten akuutti leukemia tai pahanlaatuisen taudin etäpesäkkeet (neuroblastooma, lymfooma). Pohjoismaisessa NOPHO-aineistossa 20 %:lla akuuttiin leukemiaan sairastuneista alle 20-vuotiaista oli diagnoosin aikaan pienentyneet veren valkosolumäärät (M. Heyman, suullinen tiedonanto). Myös aplastiseen anemiaan, Fanconin anemiaan, synnynnäiseen dyskeratoosiin ja myelodysplastiseen syndroomaan voi liittyä neutropenia, mutta useimmissa tapauksissa muut löydökset johdattavat neutropenian taustalta löytyvään varsinaiseen diagnoosiin.

## Muut neutropeniaa aiheuttavat tekijät

Toisin kuin aikuisilla, lapsilla lääkkeiden aiheuttama neutropenia ei ole kovin yleistä lukuun ottamatta solunsalpaajalääkitystä, jonka yhteydessä tämä on ennakoitavissa (Säily 2007, Salonen 2009). Koska eri lääkkeet voivat aiheuttaa neutropeniaa toisistaan poikkeavilla tavoilla, diagnostiikka- ja seurantalinja on syytä harkita tapauskohtaisesti (Andrès ym. 2008). Olennaista on tietoisuus lääkeaineiden mahdollisesta yhteydestä neutropeniaan yllättävien, vakavien bakteeri-infektioiden yhteydessä. Ilmeisen yleistä lienee myös valkosolujen taipumus kerääntyä verisuonten seinämiin ("pseudoneutropenia"). Tämän voi tarkistaa antamalla potilaalle adrenaliinia ja seuraamalla granulositytien vapautumista verenkiertoon (Haddy ym. 1999, Säily 2007). Jopa 25–50 %:lla afrikkalaista syntyperää olevista ja joillakin Lähi-Idän kansanryhmillä (mm. Jemenin juutalaiset ja beduiinit) ilmenee hyvänlaatuista familiaalista neutropeniaa (Haddy ym. 1999). Tällaisen etnisen leukopenian ja neutropenian mahdollisuus on hyvä muistaa. Niille on tyypillistä lievä leukopenia ja neutropenia ja normaali infektiosairastavuus (Dinauer ja Newburger 2009). Krooninen idiopaattinen neutropenia (CIN) on puolestaan poissulkudiagnoosi, jota liittyy erityisesti tiettyyn HLA-tyyppiin (Papadaki ym. 2001). Kroonisen idiopaattisen neutropenian ja autoimmuunineutropenian osalta on aikaisemmin ollut päällekkäisyyttä: useimpien CIN-diagnoosien taustalla lienee ollut vasta-ainevälitteinen tauti. Moniin perinnöllisiin immuunivajaustiloihin liittyy niin ikään neutropenia (Ruuskanen ja Jalanko 2003). Myös eräät metaboliset sairaudet, aliravitsemus, vitamiinipuutokset ja hypersplenismi voivat aiheuttaa neutropeniaa. Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja on koottu **TAULUKKON 1**.

## Lymfopenia

Vastasyntyneen valkosoluista noin kolmannes on lymfosyyttejä. Niiden osuus kasvaa kuitenkin nopeasti jo ensimmäisen elinkuukauden

aikana ja on noin 60 % kahden vuoden ikäsellä. Lymfopeniassa on yleensä kyse T-solujen määrän vähentymisestä, ja niiden osalta puute koskee ennen kaikkea CD4-positiivisia auttaja-T-soluja (Boxer 2003). Synnynnäiset lymfopeniat ovat harvinaisia (esim. Wiskott–Aldrichin oireyhtymä, rusto-hiushypoplasia, SCID-oireyhtymään). Hankinnaisten lymfopenioiden aiheuttajia ovat virukset (HIV, influenssa, hepatiitti), bakteerit (salmonella, tuberkuloosi) sekä kortikosteroidi-, solunsalpaaja- ja sädehoito. Myös joihinkin systeemitauteihin saattaa liittyä lymfopenia (SLE, Hodgkinin tauti, sarkoidoosi jne.).

## Lopuksi

Lasten, erityisesti pienten lasten, leukopenia johtuu tavallisesti kiertävien neutrofiilien määrän vähentymisestä. Useimmiten kyseessä

**TAULUKKO 2.** Neutropenioiden yleisyys.

Infektioneutropenia	yleinen
Vastasyntyneen alloimmuunineutropenia (vastasyntyneet)	1:2000
Imeväis- ja lapsuusiän autoimmuunineutropenia	≥ 1:100 000
Shwachman–Diamondin oireyhtymä	1–2:100 000
Vaikea synnynnäinen neutropenia	1–2:1 000 000
Syklinen neutropenia	0,5–1 000 000

**TAULUKKO 3.** Milloin jatkotutkimuksia leukopeniasa tai neutropeniassa?

Muita verenkuvapoikkeavuuksia (anemia, trombositopenia)
Toistuva tai pitkittynyt vähintään keskivaikkea neutropenia
Vakavat, toistuvat tai poikkeavien taudinaiheuttajien aiheuttamat infektiot
Absessi, keuhkokuume, sepsis, selluliitti, suun haavaumat, ientulehdus
Pitkittynyt ripuli
Kasvuhäiriö, anomaliat, ihon tai kynsien poikkeavuudet
Suurentunut maksa tai perna
Lapsen huono menestyminen
Perinnölliseen tautiin viittaava sukuhistoria



on ohimenevä virusinfektioihin liittyvä ilmiö. Oman ja vastaanotolla käyvien lasten vanhempien mielenrauhan kannalta on hyödyllistä tuntea erotusdiagnostisia vaihtoehtoja (TAULUKKO 2 ja 3). Jatkotutkimukset ovat tarpeen, jos pienentyneisiin valkosolumääriin liittyy merkittäviä infektiota, muita hematologisia poikkeavuuksia tai poikkeavia kliinisiä löydöksiä (TAULUKKO 3). Ihon ja limakalvopintojen eheys on neutropeniapotilaille ensiarvoisen

tärkeää ja niinpä esimerkiksi peräaukon manipulaatiota tulisi välttää (kuumeen mittausta, peräpuikot). Hyvä potilas-lääkärisuhde korostuu erityisesti kroonisesta neutropeniasta sairastavien kohdalla. ■

\* \* \*

Kiitämme professori Matti Korppia, dosentti Outi Tammela ja LT Kalle Kurppaa rakentavista kommenteista.

**OLLI LOHI, dosentti, lasten hematologi ja onkologi**  
**KIM VETTENRANTA, dosentti, lasten hematologian ja onkologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri**  
TAYS, Lasten veri- ja syöpätautien yksikkö  
PL 2000, 33521 Tampere

#### **SIDONNAISUDET**

Olli Lohi: Luentopalkkio (MSD)  
Kim Vettenranta: Ei sidonnaisuuksia

#### **KIRJALLISUUTTA**

• Andrés E, Federici L, Weitten T, ym. Recognition and management of drug-induced blood cytopenias: the example of drug-induced acute neutropenia and agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:481–9.

• Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, ym. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003;33:97–101.

• Boxer LA. Leukopenia. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, toim. *Textbook of Pediatrics*. 17. painos. Philadelphia: Saunders 2003, s. 717–23.

• Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:233–48.

• Dale DC, Person RE, Bolyard AA. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96:2317–22.

• Dinayer MC, Newburger PE. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. Kirjassa: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, toim. *Hematology of infancy and childhood*. 7. painos. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009, s. 1137–52.

• Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, ym. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital

neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005;90:45–53.

• Haddy TB, Rana SR, Castro O. Benign ethnic neutropenia: what is a normal absolute neutrophil count? *J Lab Clin Med* 1999;133:15–22.

• Horwitz M, Benson KF, Person RE, ym. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nature Genet* 1999;23:433–6.

• Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, ym. Hax1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007;39:86–92.

• Kobayashi M, Nakamura K, Kawaguchi H, ym. Significance of the detection of antineutrophil antibodies in children with chronic neutropenia. *Blood* 2002;99:3468–71.

• Kostmann R. Hereditär reticulos: en ny systemsjukdom? *Läkartidningen* 1950;47:2861–8.

• Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Immune-mediated neutropenia in the neonate. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:98–103.

• Papadaki HA, Eliopoulos GD, Coulocheri SA, ym. Increased frequency of HLA-DRB1\*1302 haplotype in patients with nonimmune chronic idiopathic neutropenia of adults. *Blood* 2001;97:580–1.

• Rajantie J. Lapsen verenkuvan tulkinta. *Suom Lääkäril* 2010;41:3303–7.

• Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, ym. The incidence of leukemia and mortality

from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628–35.

• Ruuskanen O, Jalanko H. Primaariset immuunivajavuustilat. Kirjassa: Huovinen P, Meri S, Peltola H, Vaara M, Vaheri A, Valtonen V, toim. *Mikrobiologia ja infektiosairaudet*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2003, kirja I s. 797–804.

• Salmi TT, Pihkala U, Siimes MA, ym. Lasten sytopeniat. Kirjassa: Ruutu T, Rajamäki A, Lassila R, Porkka K, toim. *Veritaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 653–6.

• Salonen J. Immunosuppressio- ja syöpäpotilaan infektiot. *Duodecim* 2009;125:2113–6.

• Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Ped Rev* 2008;29:12–23.

• Siitonen T, Koistinen P. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Kirjassa: Ruutu T, Rajamäki A, Lassila R, Porkka K, toim. *Veritaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 16–31.

• Säily M. Neutropenia ja agranulosytoosi. Kirjassa: Ruutu T, Rajamäki A, Lassila R, Porkka K, toim. *Veritaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 260–72.

• Toiviainen-Salo S, Savilahti E, Mäkitie R, Mäkitie O. Shwachman-Diamondin oireyhtymä: diagnostinen haaste. *Duodecim* 2010;126:1711–9.

• von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol* 2008;181:5183–8.

## Summary

### **Leucopenia in children**

Decreased leukocyte values in children are usually due to the decrease in the number of neutrophilic granulocytes. This is usually a transient phenomenon associated with viral infections. In infancy and early childhood, immune mediated neutropenias are possible causes of prolonged leukopenia. Causes of rare leukopenias are numerous, including underlying diseases such as congenital myelopathy, a syndrome or malignant hematological disease. The risk of infection associated with neutropenia is increased especially in patients with a production defect of the bone marrow as the underlying cause.