

Çocuklarda Enfeksiyon Hastalıklarında Görülen Hematolojik Bulgular

Hematologic Manifestations of Infectious Diseases in Children

Hüseyin Tokgöz, Ümran Çalışkan

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Onkoloji B.D., Konya

Özet

Çocuklarda enfeksiyon hastalıklarının seyri esnasında, pek çok patofizyolojik mekanizma ile hematopoez ve/veya koagülasyon sistemi etkilenebilmektedir. Buna bağlı olarak hastalık esnasında veya komplikasyon olarak bir takım hematolojik problemler ortaya çıkabilmektedir. Çocuklarda mevcut enfeksiyonun tedavisi ile birlikte hematolojik problemlere uygun yaklaşım gösterilmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltmada faydalıdır. Bu derlemede çocuklarda enfeksiyon hastalıklarında görülen hematolojik bulgular ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

Abstract

In the course of infectious diseases in children, hematopoiesis and coagulation systems may be effected as a result of several pathological mechanisms. Some hematological problems may occur especially in infection term or in post infection term as a complication. Selection of an appropriate approach to hematological problems as well as infection treatment may be useful to reduce mortality and morbidity related to infectious diseases in children. In this review, hematologic manifestations of infectious diseases in children were evaluated in detail.

Anahtar kelimeler: Çocuk, enfeksiyon, hematoloji

Key words: Child, infection, hematology

GİRİŞ

Hastaneye herhangi bir sebeple başvuran çocuklarda bir takım hematolojik problemler ortaya çıkabilmektedir. Bu hastaların çoğunda primer hematolojik problem bulunmamaktadır. Bununla birlikte pek çok patofizyolojik mekanizma ile hematopoez ve/veya koagülasyon sistemi etkilenebilmektedir. Çocuklarda enfeksiyon hastalıklarının seyri esnasında ortaya çıkabilen hematolojik bulgular, (i) enfeksiyonlara bağlı genel hematolojik bulgular ve (ii) spesifik enfeksiyonların hematolojik bulguları olmak üzere iki başlık altında incelenecektir.

Enfeksiyon hastalıklarına bağlı genel hematolojik bozukluklar

Eritrosit Bozuklukları

Bir çok enfeksiyon, kronik hastalık anemisine yol açabilir. Hatta çocuklarda, özellikle inflamasyon ile beraber olan enfeksiyon hastalıklarında hemogloblin konsantrasyonunda düşme görülebilir. Aktif inflamasyon esnasında genellikle bir hafta içinde hemogloblin değerinde ortalama %13 civarında düşme görülür ve bu durum inflamasyon düzeldikçe giderek düzelmeye gösterebilir (1). Bu durum enfeksiyona karşı vücut savunma hücrelerinin bir yanıtı olarak mikrobiyal üremeyi azaltmak için artan hepsidin etkisi olarak demir deplesyonu gelişmesi ile izah edilebilir. Birçok bakteriyel patojenin patojenitesi için demir gereklidir. Bu durum enfeksiyon durumlarında oluşan aneminin vücut savunmasına katkıda bulunabileceği hipotezinin desteklemektedir (1,2).

Bazı enfeksiyonlar, özellikle parvovirus gibi viral enfeksiyonlar, geçici kemik iliği aplazisi veya saf eritroid aplaziye sebep olabilir. Bunun aksine kronik hemolitik anemisi olan hastalarda, bazı viral (özellikle parvovirus) ve bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak hemogloblin seviyesinde hızlı bir düşme veya aplastik kriz gelişebilir.

Bazı enfeksiyonların seyri esnasında ağır hemolitik anemi tablosu ortaya çıkabilir. Clostridial enfeksiyonların seyri esnasında hemolizine bağlı ağır hemolitik anemi oluşabilir. Bakteriyel (stafilokok, streptokok, pnömokok ve hemofilus influenza B) sepsis seyriinde ağır hemolitik anemi meydana gelebilir (1). Listeria ve mikoplazma enfeksiyonlarında ve bazen de Epstein Barr virus (EBV) enfeksiyonlarında soğuk aglütinin aracılı otoimmün hemolitik anemi meydana gelebilir (1).

Birçok viral enfeksiyolarda mekanizması tam aydınlatılmayan hafif derecede bir anemi meydana gelir. Bu durumlarda periferik yaymada en sık görülen bulgu poikilositozdur. İnfluenza gibi nöraminidaz aktivitesi içeren bazı viruslar, eritrosit membranındaki sialik asit komponentini etkileyerek eritrosit yapısının bozulmasına ve hemolize katkıda bulunabilir (1). Sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks virus, rubella, toksoplazma ve sifiliz gibi pek çok konjenital enfeksiyon, neonatal dönemde ağır hemolitik anemiye yol açabilir.

Lökosit bozuklukları

Enfeksiyonlarda lökosit sayısı normal, düşük veya yüksek olabilir. Viral hastalıklarda, bazı bakteriyel enfeksiyon tiplerinde ve sepsiste lökosit sayısı 5000/mm³ altına inebilir. Lökeninin en sık görüldüğü viral enfeksiyonlar, enfeksiyöz hepatitler, enfeksiyöz mononükleoz, rubella, kızamık ve bazen influenza'dır (1). Bakteriyel enfeksiyonlardan şigellosis, lökopeni ile beraber band formundaki granülositlerde artışa neden olabilir. Meninkokok, pnömokok ve stafilokok enfeksiyonlarda da lökopeni görülebilir.

Nötrofil, band formunun artışı ile beraber veya yalnız başına bakteriyel enfeksiyonların mutlak bir bulgusudur. Lökosit ve nötrofil sayısı, bakteriyel enfeksiyonun şiddetini tam olarak yansıtmaz (3). Nadiren viral hastalıkların başlangıcında nötrofil görülebilir. Bazı

bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofillerin sitoplazmasında Döhle body benzeri cisimcik görülebilir (1). Yine bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda nötrofillerde toksik granülasyon da görülebilir. Ciddi bakteremi ve bazen viral enfeksiyonlarda, nötrofil sitoplazmasında vakuolizasyon ve psödo Pelger-Huet anomalisi de izlenebilir (1).

Yenidoğanlarda, özellikle prematürelde enfeksiyon durumlarında total beyaz küre sayısı veya matür nötrofillerde artış görülmeyebilir. Bunun aksine nötrofil sayısı sıklıkla düşer (1). Hatta nötrofil sayısında sıklıkla düşme (nötropeni) görülür. Bu yaş grubunda septiseminin en önemli bulgusu, bant oranında artma, toksik granülasyon ve döhle body varlığıdır (1). Yenidoğanda enfeksiyöz ajanlar (bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, özellikle TORCH enfeksiyonları) hem nötrofil destrüksiyonunu artırarak hem de kemik iliğinde nötrofil üretimini baskılayarak nötropeniye yol açabilir (4). Nötropenisi ve ağır enfeksiyonu olan yenidoğanda, diğer konjenital nötropeni formlarının da (ağır konjenital nötropeni, Kostman sendromu, Schwachman Diamon sendromu, vb) ekarte edilmesi için kemik iliği aspirasyonu ve genetik incelemelerin yapılması gerekebilir.

Lökositöz bazen lenfosit sayısındaki artışa bağlı olabilir. Lenfositöz yapan en önemli enfeksiyonlar, enfeksiyöz mononükleoz ve boğmacadır (5). Diğer birçok viral enfeksiyon da (CMV; rubella, kızamık, hepatit) lenfositöza yol açabilir. Kızamık enfeksiyonu sonrası T lenfopeni mutad bir bulgudur (6).

Eozinofili, parazitik enfeksiyonları yansıtabilir. Toxocara, ekinokkokkus, filaria, strongiloides, şistosoma, enterobius ve ancylostoma enfestasyonları nonspesifik olarak eozinofiliye sebep olabilir (1). Alerjik durumlar, fungal enfeksiyonlar (özellikle asperjillozis) eozinofili yapabilir. Eozinofili, genel olarak çocuklarda alerjik hastalıklarda görülmekle birlikte, özellikle prematürelde de belirgin eozinofili görülebilir. Absolü eozinofil sayısında artma, düşük doğum ağırlıklı infantların %75'inde görülebilmektedir (1,7). Bazılarında eozinofili belirgin (>3000/mm³) olup, maksimal artışın doğum kilosuna geri kazanıldığı zaman ortaya çıktığı bildirilse de bu durum, tüm infantlar için geçerli değildir.

Monositöz sıklıkla tüberküloz, sifiliz ve subakut bakteriyel endokardit gibi spesifik enfeksiyonlarda bildirilmiştir (5). Monositöz pek çok enfeksiyonun seyri ve iyileşmesi esnasında, özellikle granülositopeni durumlarında görülebilir.

Bazofil nadir görülen bir antite olup, tüberküloz, influenza ve kancalı kurt enfeksiyonlarında görülebilir.

Çocuklarda periferik yaymanın dikkatli incelenmesi, altta yatan hastalık açısından bilgi verebilir. Akut bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlarda, nötrofillerde ve monositlerde vakuolizasyon görülebilir ve mantarlar fagositik hücrelerin içerisinde görülebilir (1). Nekrotizan enterokolit durumlarında, sıklıkla nötrofil ve monosit vakuolizasyonu mevcuttur ve bu en erken bulgulardan biri olabilir. Ayrıca zeminde Chediak Higashi sendromu gibi bir immun yetmezlik varsa, lökositlerin sitoplazmasında inklüzyon cisimcikleri görülebilir.

Lökosit adhezyon defekti (LAD), nadir görülen bir immun yetmezlik sendromu olup, yenidoğan döneminden itibaren ağır enfeksiyonlar, sebat eden lökositöz ve göbük kordonunun geç düşmesi şeklinde kendini gösterir (4). Tanı için LAD tip 1'de CD11a,b,c/CD18 ve LAD-2'de siyalin CD15 ekspresyonuna bakılması önerilmektedir (1).

Pıhtılaşma anomalileri ve trombositopeni

Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIC), enfeksiyöz durumlarda tetiklenebilir. Özellikle gram negatif septisemide DIC daha muhtemeldir. Meningokok, *E. coli*, proteus, pseudomonas, klebsiella gibi enfeksiyonlar buna örnek verilebilir. Gram (+) septisemide de DIC görülebilir. En sık görülen gram pozitif etken, özellikle asplenik çocuklarda *Streptococcus pneumoniae*'dir. DIC'e yol açan diğer

gram pozitif etkenler, *Staphylococcus aureus*, diğer streptokoklar ve clostridium'dur. Viral enfeksiyonların da birçoğunun seyri esnasında tüketim koagülopatisi meydana gelebilir (1). Bunlar arasında da en sık görülenler enfeksiyöz mononükleoz, CMV, kızamık, rubella, varicella ve enfeksiyöz hepatitlerdir. Daha az oranda ağır mikoplazma, riketsiya ve malaria enfeksiyonlarında DIC görülebilir. Tedavi, esasen altta yatan etkene yönelik olmalı ve uygun replasman tedavileri (taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu ve gerekirse eritrosit süspansiyonu) verilmelidir.

Trombositopeni, tüketim koagülopatisi dışında birçok enfeksiyonun seyri sırasında meydana gelebilir. CMV, rubella, gram (-) bakteriler, EBV, toksoplazma, sifiliz buna örnek gösterilebilir. Trombositopeni, DIC olmaksızın septiseminin bir bulgusu olabilir. Bunun aksine trombositöz, genellikle bir akut faz reaksiyonu olarak akut enfeksiyonların aktif fazında görülür. Platelet dağılım genişliği (PDW) ve ortalama platelet hacmi (MPV), trombositopeninin enfeksiyona bağlı olup olmadığını tahmin etmede faydalı olabilir (1). Geç neonatal dönemde, bir enfeksiyonla ilişkili trombositopeni olduğunda MPV ve PDW dramatik olarak artar (8). Bununla birlikte Wiscott Aldrich sendromu zemininde gelişmiş bir enfeksiyonu olan yenidoğanda veya çocukta, mikrotrombositopeni ve MPV düşüklüğü görülebilir.

Trombositopeni, yenidoğanda ilk 72 saat içinde meydana gelirse erkekte, 72 saatten sonra oluşursa geç trombositopeni adı verilir (4). Prematür infantlarda erken trombositopeni, sıklıkla fetal hipoksi ile ilişkilidir. Bu trombositopeni kendini sınırlayıcı özellikte olup, genellikle 10 gün içinde düzelir (9). Perinatal enfeksiyonlar (grup B streptokoklar, *E. coli*, listeria), konjenital enfeksiyonlar (CMV, rubella, toksoplazmozis, cocsackie virus) erken neonatal trombositopeni yapabilir. Yenidoğanda geç dönemde meydana gelen trombositopeninin en önemli sebebi sepsis ve nekrotizan enterokolit (10). Trombositopeninin bu formu, genellikle olay başladıktan sonra 1-2 gün içinde hızlıca gelişir ve düzelmesi 1-2 haftayı bulur. Sıklıkla trombosit süspansiyonu nakli ihtiyacı olur. Trombositopeninin mekanizması her zaman DIC ile ilişkili olmayan trombosit tüketiminde artma ve azalmış trombosit üretimidir. Konjenital enfeksiyonlar (CMV, rubella, toksoplazmozis, cocsackie virus), hem erken hem geç neonatal trombositopeniye yol açabilir. Pediatrik immun trombositopenik purpura, sıklıkla viral enfeksiyonlarla ilişkilidir (11).

Kemik iliği anomalileri

Enfeksiyon hastalıklarının seyri esnasında kemik iliğinde bazı işaretler görülebilir. Histoplazmozis, tüberküloz, kalaazar, Salmonella typhi ve Candida makrofajların içinde ayırt edilebilir. Kemik iliği granülomları yaygın tüberküloz ve histoplazmoziste görülebilir. Histoplazmozis, tüberküloz, bruselloz ve salmonella, kemik iliği aspirat kültürlerinde başarı ile üretilir (1).

Enfeksiyon hastalıkları eğer otoimmun sebepli sitopeniye (anemi, nötropeni, trombositopeni) yol açıyorsa, kanda azalmış olan seriyi kompanse etmek için kemik iliğinde o seriyeye ait öncül elemanlarda artış görülür. Bununla birlikte bazen kemik iliği supresyonu ortaya çıkar ve granülositer, eritroid ve megakaryositer seride baskılanma da görülebilir.

Spesifik enfeksiyonlarda görülen hematolojik bulgular

Bakteriyel enfeksiyonlar

Klostridial sepsis: Clostridium perfringens septisemisi, özellikle penetre yaralanma, sepsik abortus, perfore barsak sonrası peritonit, immunsupresyon, hematolojik malignansiler ve yenidoğanda nekrotizan enterokolit durumlarında görülebilir (12,13). Clostridial sepsisli hastalarda hızlı ilerleyen ağır hemoliz ve mikrosferositoz meydana gelebilir (14). Şok, akut böbrek yetmezliği ve ölüme yol açabilir. Transfüzyon tedavisi bile etkisiz olabilir. Antibiyotikler ve

hiperbarik oksijen tedavisi, clostridial enfeksiyonların tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır (15). Burada gelişen hemoliz, bakterinin ürettiği hemolitik toksinlere bağlıdır. Ayrıca *Clostridium perfringens* nöraminidaz aktivitesine sahip olduğu için bazı bireylerin eritrositlerinde bulunan membran glikoproteinlerindeki sialik asit komponentini yıkarak hemolize katkıda bulunur (16).

Boğmaca: Boğmaca lökosit sayısında belirgin olarak artışa neden olur. Bazen mm^3 'te 40000'i aşan lökositöz görülmekte olup bunların çoğunluğunu da lenfositler oluşturur. Belirgin lökositöz olması daha ağır gidişat ile uyumlu bulunmuştur (17). Bazen mm^3 'te 100000'i aşan lökosit değerlerine bağlı olarak pulmoner mikrosirkülasyonda tıkanmalar ve pulmoner hipertansiyon oluşabilir. Bu durumda sitoreduksiyon yapılması klinik bulgularda düzelleme sağlayabilir (18).

Mikobakteria: Tüberküloz birçok hematolojik tabloya yol açabilir. Miyeloproliferatif hastalıkları taklit eden lökomoid reaksiyona rastlanması sık görülür (1). Miliyer tüberkülozda kemik iliği tutulumu, göz yaşı hücreleri, normoblastemi, myeloblastlar dahil erken granülositer seri elemanlarının periferik çıkması ile karakterize lökoeritroblastik tabloya yol açabilir. Kemik iliği biyopsisinde granülomlar görülür. Monositöz sıklıkla mevcut olup, trombositopeni ve pansitopeni de görülebilir (1).

Viral enfeksiyonlar

Parvovirus B19: Parvovirus B19, eritema enfeksiyozum (5. hastalık) etkeni olup, P kan grubu antijenlerini enfekte edip öldürme kabiliyeti olan bir virustur (19). Bu virüsler, özellikle kronik hemolitik anemiler (herediter sferositoz, orak hücreli anemi, vs) ve immun yetmezlikli hastalar için problem oluşturmaktadır. Bu durumlarda hayatı tehdit eden ağır anemi ve hatta pansitopeni gelişebilir. Parvovirus B19, genellikle hafif nötropeni ve trombositopeni yapar veya geçici olarak pansitopeni, hemofagositoz ve miyelodisplazi tablolarına yol açabilir (20-22). Özellikle gebeler için tehlikeli olan bu virus, derin anemi ve nonimmun hidrops fetalise yol açarak fetal ölüme neden olabilir.

Enfeksiyöz mononükleoz (EMN): EMN, Epstein-Barr virus (EBV)'nin yol açtığı ve tipik triad olarak klasik klinik tablo, atipik lenfositöz ve pozitif heterofil antikor testi olduğu bir hastalıktır (1). Günümüzde heterofil antikor testi yerine EBV serolojisi tanıda kullanılmaktadır. EMN genellikle adolesan ve genç erişkinlerde görülür. Daha küçük çocuklarda tipik tablo nadiren oluşmakta olup genellikle nonspesifik viral hastalık bulguları olur. Lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, cilt döküntüleri, farenjit, periorbital ödem gibi fizik muayene bulguları görülebilir. Periferik yaymada atipik görünümli lenfositler (Downey hücreleri) görülebilir.

EMN'nin yol açtığı hematolojik komplikasyonlar arasında akkiz hemolitik anemi, agranülositoz, trombositopeni, eozinofili, fibrinolizis, pansitopeni, splenik rüptür sayılabilir (1). EMN'yi takiben aplastik anemi gelişebilir (23,24). Granülositopeni, enfeksiyonun akut döneminde genellikle mevcut olup nadiren ağır seyredip sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yol açabilir. Genellikle spontan düzelir. EMN'yi takiben immun trombositopenik purpura (ITP) gelişebilir (25). Trombositopeni genellikle hafif olmakla birlikte nadiren ağır trombositopeni ve kanamalar görülebilir. X-linked lenfoproliferatif sendrom (XLP), akkiz hipogamaglobulinemi, EBV ilişkili ağır enfeksiyonlar ve lenfoma gelişimine yakınlıkla karakterize bir immun yetmezliktir (1).

Birçok malignensinin EBV ile ilişkisi bildirilmiştir (26). Transplantasyon sonrasında veya lenfoproliferatif hastalıkların seyri esnasında EBV reaktivasyonu olabilir. Bu hastalıklar EMN benzeri poliklonal B hücre aktivasyonundan B hücre malignensilerine kadar değişir (Burkit lenfoma, Hodgkin ve NonHodgkin Lenfoma, Lösemi, vs). EBV enfeksiyonu, hemofagositik sendroma da yol açabilir (27).

HIV (Human Immune Deficiency Virus): HIV enfeksiyonunun seyri esnasında primer olarak hipergamaglobulinemi, CD4 lenfopeni, CD4/CD8 oranında azalma, anemi, trombositopeni, nötropeni görülebilir. Çocuklar HIV ile genellikle intrauterin olarak enfekte olur. Doğum sonrası erken dönemde açıklanamayan diare, ateş, gece terlemesi, jeneralize lenfadenopati ve hepatosplenomegali gibi semptom ve bulgular ortaya çıkar. Tekrarlayan viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir.

HIV enfeksiyonlarında görülebilen kemik iliği bulguları; hiperselülarite, lenfoid agregatlar, plazmositoz ve displazidir (5). Trombositopeni geliştiğinde kemik iliğinde megakaryositler yeterince mevcut olduğu, dolayısıyla immun sebepli trombositopeni olduğu görülür. Anemi ve nötropeni ise genellikle kemik iliği displazisi ve inefektif hematopoeze bağlıdır. Mikobakterium avium enfeksiyonu ile ilişkili olarak artmış retikülün lifler ve fibrozis görülebilir. HIV enfeksiyonlarında immuntrombositopeninin yanı sıra diğer hematolojik otoimmünelere de yakınlık söz konusudur. Ayrıca HIV enfeksiyonu, kaposi sarkomu ve bazı Non Hodgkin lenfoma tipleri içinde yakınlık oluşturur.

Parazitik enfeksiyonlar

Malaria: Akut enfeksiyon sırasında anemi sıklıkla gelişir (5). Eritrosit içine yerleşen parazit, membranda değişikliklere ve mikrosferositoza yol açar. Dalağın makrofajları bu değişiklikleri algılayarak eritrositleri fagosite eder. Ayrıca eritrositleri patlatarak sıtma nöbeti oluşturduğu için de hemolitik anemi olur. Bununla birlikte sıcak tip otoimmün hemolitik anemi de görülebilir. Özellikle *Plasmodium falciparum* enfeksiyonlarında %50 oranında antiIgG antikorlar tespit edilebilir. DIC olmaksızın trombositopeni görülmesi mutattır. IgG karakterindeki anti malarial antikorlar, trombositlerin yıkımına da aracılık edebilir.

Babesiozis: Zoonotik bir hastalıktır. Eritrositlerde kolonize olur ve malaraya benzer bir klinik tablo oluşturur. Ateş, miyalji, artralji, hepatosplenomegali ve hemolitik anemi oluşturur. Periferik yaymada eritrosit içi parazitler görülebilir.

Leishmaniazis: Protozoa türlerinden olan leishmaniaziste (kalaazar), pansitopeni ve ilerleyici hepatosplenomegali görülebilir. Kemik iliği sıklıkla hiperselülerdir ve hemafagositoz sık görülür. Bazı çocuklarda koagülopati görülebilir. Leishmania hücreleri, kemik iliğinde veya karaciğer ya da dalak aspirasyonlarında gösterilebilir.

Kancalı kurtlar: İnsanlarda anemiye yol açan iki tip kancalı kurt vardır. Bunlar, Anchilostoma duodenale ve Necator americanus'tur. Demir eksikliği anemisi, belirgin eozinofili (bazen hipereozinofilik sendrom) hipoproteinemiye yol açabilir (5).

Netice olarak gerek enfeksiyonların seyri esnasında, gerekse komplikasyonu olarak birçok hematolojik tablo ortaya çıkabilmektedir. Bazen bu hematolojik problemler, mortalite ve morbiditeye sebebi olabilmektedir. Ayrıca bazı özel enfeksiyonlara ait hematolojik belirti ve bulguları iyi bilinmesi, hastanın erken teşhis alması ve tedavisinin uygun yönlendirilmesi açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Grace RF. Hematologic manifestations of systemic diseases. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders. 2015:1167-203.
2. Pacheco-Rios A, Araujo-Hernandez L, Cashat-Cruz M, Samudio-Dominguez G, Avila-Figueroa C, Santos-Preciado JI. Candida endocarditis in the first year of life. Bol Med Hosp Infant Mex 1993;50(3):157-61.
3. Kline MW, Lorin MI. Similarity in white blood cell counts between white and black children with bacteremia. Pediatr Infect Dis 1986;5(6):636-9.
4. Letterio J, Ahuja SP, Petrosiute A. Hematologic Problems. In: Fanaroff AA,

- Fanaroff JM. Klaus and Fanaroff's Care of the High Risk Neonate. Elsevier Saunders, Cleveland, 2013:432-75.
5. Lanzkowsky P, Hematologic Manifestations of Systemic Illness. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fifth edition, London, Elsevier, 2011: pp 87-122.
 6. Kiepiela P, Coovadia HM, Coward P. T helper cell defect related to severity in measles. *Scand J Infect Dis* 1987;19(2):185-92.
 7. Gibson EL, Vaucher Y, Corrigan JJ, Jr. Eosinophilia in premature infants: relationship to weight gain. *J Pediatr* 1979;95(1):99-101.
 8. Patrick CH, Lazarchick J. The effect of bacteremia on automated platelet measurements in neonates. *Am J Clin Pathol* 1990;93(3):391-4.
 9. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res* 1996;40(1):112-9.
 10. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky EA, Roberts IA. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002;12(1):35-41.
 11. Murray JC, Kelley PK, Hogrefe WR, McClain KL. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: association with human parvovirus B19 infection. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16(4):314-9.
 12. McArthur HL, Dalal BI, Kollmannsberger C. Intravascular hemolysis as a complication of clostridium perfringens sepsis. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2387-8.
 13. Daly JJ, Haeusler MN, Hogan CJ, Wood EM. Massive intravascular haemolysis with T-activation and disseminated intravascular coagulation due to clostridial sepsis. *Br J Haematol* 2006;134(6):553.
 14. Alvarez A, Rives S, Nomdedeu B, Pereira A. Massive hemolysis in Clostridium perfringens infection. *Haematologica* 1999;84(6):571-3.
 15. Tsai IK, Yen MY, Ho IC, Yu KW, Liu CY, Cheng DL. Clostridium perfringens septicemia with massive hemolysis. *Scand J Infect Dis* 1989;21(4):467-71.
 16. Ochi S, Oda M, Matsuda H, Ikari S, Sakurai J. Clostridium perfringens alpha-toxin activates the sphingomyelin metabolism system in sheep erythrocytes. *J Biol Chem* 2004;279(13):12181-9.
 17. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000;26(10):1512-4.
 18. Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics* 2010;126(4):e816-27.
 19. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*. 1993;262(5130):114-7.
 20. Hanada T, Koike K, Takeya T, Nagasawa T, Matsunaga Y, Takita H. Human parvovirus B19-induced transient pancytopenia in a child with hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 1988;70(1):113-5.
 21. Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematol* 1995;89(4):923-6.
 22. Rinn R, Chow WS, Pinkerton PH. Transient acquired myelodysplasia associated with parvovirus B19 infection in a patient with congenital spherocytosis. *Am J Hematol* 1995;50(1):71-2.
 23. Inoue H, Shinohara K, Nomiyama J, Oeda E. Fatal aplastic anemia caused by Epstein-Barr virus infection after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin malignant lymphoma. *Intern Med* 1994;33(5):303-7.
 24. Baranski B, Armstrong G, Truman JT, Quinnan GV, Jr., Straus SE, Young NS. Epstein-Barr virus in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1988;109(9):695-704.
 25. Kanegane H, Miyawaki T, Iwai K, Tsuji T, Taniguchi N. Acute thrombocytopenic purpura associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36(4):423-6.
 26. Gaillard F, Mechinaud-Lacroix F, Papin S, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with clonal T-cell lymphoproliferation. *Am J Clin Pathol* 1992;98(3):324-33.
 27. Chen RL, Su IJ, Lin KH, et al. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis. An atypical form of Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96(2):171-6.