

5. **PROBLEMÀTICA INFECCIOSA DEL PACIENT GRANULOCITOPÈNIC**

C. ROZMAN i A. GRAÑENA

SUMARI

1. Introducció.
2. Granulòcits i llur intervenció en la lluita antiinfecciosa.
3. Mesures profilàctiques destinades a evitar la infecció en malalts amb granulocitopènia aguda.
 - 1) Protecció contra els gèrmens exògens.
 - 2) Lluita contra els gèrmens endògens (descontaminació).
 - 3) Eficàcia de les mesures profilàctiques.
 - a) Control de l'aire ambiental.
 - b) Control de l'antisèpsia intestinal.
 - c) Control del personal.
 - d) Comparació entre els resultats clínics obtinguts en ambient convencional i els obtinguts en ambient estèril.
4. Infeccions en els pacients granulocitopènics i llur tractament.
 - 1) Freqüència i tipus d'infeccions.
 - 2) Tractament antibiòtic.
 - 3) Terapèutica substitutiva: transfusió de granulòcits.
5. Resum.
6. Bibliografia.

1. **Introducció**

Entre les causes de mortalitat dels malalts hematològics, la patologia infecciosa condicionada per granulocitopènia ocupa un dels primers llocs. Però aquesta morbiditat infecciosa de condicionament granulocitopènic no es limita tan sols al terreny de l'hematologia en sentit estricte, sinó que desborda àmpliament els seus límits. En efecte, cada cop és més gran el nombre de situacions clíniques en què són emprats fàrmacs citostàtics o

immunodepressors que tenen com a efecte secundari la possible instauració d'una granulopènia. Entre aquests quadres clínics cal esmentar diverses neoplàsies, collagenosis, malalties autoimmunes, etc.

La present contribució ens sembla plenament justificada en el si d'aquesta ponència dedicada a la patologia infecciosa, i això no solament perquè les infeccions de condicionament granulocitopènic han augmentat en freqüència, sinó també perquè els conceptes relatius a la profilaxi i teràpia de l'esmentada situació han experimentat en els darrers anys una transformació pregona.

2. Granulòcits i llur intervenció en la lluita antiinfecciosa

Sota el concepte de *granulòcits* són compresos clàssicament els leucòcits sanguinis que contenen en llur citoplasma granulació abundant: neutròfils (en banda i segmentats), eosinòfils i basòfils. Tanmateix, quan hom parla de llurs aspectes funcionals, com és ara llur intervenció en la lluita antiinfecciosa, sol aplicar el terme de granulòcits als leucòcits amb capacitat fagocitària, és a dir, als fagòcits. Bé que diversos tipus de cèl·lules poden ocasionalment engolir partícules, els fagòcits «professionals» en la defensa contra els microbis són els leucòcits polimorfonuclears neutròfils i els fagòcits mononuclears (monòcits sanguinis i llurs derivats, macròfags hístics) (Rabinovitch, 1968) (vegeu quadre 1).

QUADRE 1

Fagòcits que intervenen en la defensa antiinfecciosa

<i>Fagòcit</i>	<i>Localització</i>
Leucòcit polimorfonuclear neutròfil	Sang, tots els teixits
Monòcit	Sang, tots els teixits
Macròfags hístics (histiòcits)	Tots els teixits, especialment melsa, ganglis i medulla òssia
Cèl·lules de Küpffer	Sinusoides hepàtics
Macròfags alveolars	Envans alveolars i espais aeris del pulmó

Els *granulòcits neutròfils* procedeixen de la cèl·lula mare pluripotent («stem cell») de la medulla òssia, la qual, sota la influència d'una granulocitopoetina (CSF = colony stimulating factor) comença la diferenciació cap al promielòcit. Després dels passos següents de mielòcit i de metamielòcit, sorgeixen els neutròfils en banda i segmentats, que són vessats a la sang perifèrica en una quantitat aproximada d'uns 126 bilions diaris per a un

home de 70 kg. Es tracta de cèl·lules terminals que, després d'un pas efímer (de 6 a 7 hores) per la sang, emigren cap als teixits, on llur vida també és breu, però llur intervenció en la lluita antiinfecciosa és decisiva. Per a aquesta funció, estan dotades d'una finíssima maquinària subcel·lular i bioquímica.

Els monòcits neixen també a la medulla òssia a partir de la cèl·lula mare («stem cell»). Aquesta es diferencia cap al promonòcit, del qual deriven els monòcits de la sang perifèrica. Però, en contrast amb els neutròfils, els monòcits no són cèl·lules terminals, sinó que ofereixen traces notables d'immatunitat. Després de circular per la sang, passen als teixits, on es diferencien cap als macròfags i són capaços de romandre-hi setmanes o mesos.

Els aspectes funcionals dels fagòcits constitueixen avui una especialitat complexa (Stossel, 1974). A més de la *capacitat de mobilització* indiscriminada («random mobilization»), els fagòcits posseeixen la propietat del *quimiotactisme*, en virtut de la qual són atrets per diversos estímuls vers el focus infecciós. Aquesta propietat és condicionada per dos grups de factors: *a*) Generació de factors humerals amb activitat quimiotàctica (complement, kaliceïna, activador del plasminogen, factors alliberats pels neutròfils, limfoquines, etc.); *b*) Mecanisme de la resposta mòbil dels fagòcits.

Un cop assolit el focus infecciós, els fagòcits han de *reconèixer* l'objectiu que cal atacar. Hom sap des de fa molts anys que les partícules *opsonitzades*, és a dir, recobertes per opsonines (anticossos de tipus immunoglobulínic IgG, i, d'aquests, les subclasses IgG₁ i IgG₃; complement, etc.) són ingerides més àvidament.

La ingestió és duta a terme mitjançant l'emissió des de la superfície del fagòcit d'una sèrie de prolongacions citoplasmàtiques que reben el nom de *lamel·lipodis*. Aquestes projeccions citoplasmàtiques abracen el bacteri i l'inclouen en el si d'una vacuola, la qual rep el nom de *vesícula fagocítica* o *fagosoma* (figura 1). A l'interior d'aquesta són vessats immediatament nombrosos productes procedents dels grànuls (hidrolases àcides, lisozima, lactoferrina i d'altres), amb què s'esdevé la *desgranulació* del fagòcit. El complex mecanisme químic que es posa en marxa condueix a la *lisi i digestió* bacteriana.

En els darrers anys han estat descrites diverses alteracions qualitatives del funcionalisme fagocitari, bé congènites bé adquirides, que poden menar a una elevada tendència infecciosa; però el trastorn més comú en la pràctica clínica d'entre els que causen infeccions per defectes de la funció granulocítica és el dèficit granulocític quantitatiu, és a dir, la granulocitopènia o granulopènia.

Ens sembla oportú de separar les *granulocitopènies agudes* de les *cròniques* i de tractar preferentment de les primeres en aquest treball. Aquesta distinció resta, des del nostre punt de vista, totalment justificada i plena de sentit clínic. Qualifiquem una granulocitopènia com a aguda quan el seu començament és brusc i té una evolució en general retallada. En pot

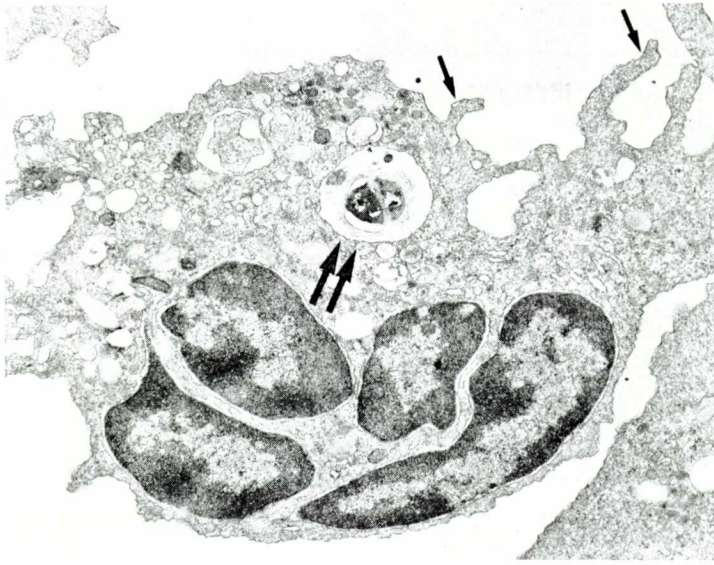


FIG. 1.—Granulòcit neutròfil incubat amb una suspensió d'estafilococs. Les sagetes indiquen diversos lamel·lipodis, i la doble sageta un fagosoma a l'interior del qual hom pot observar un estafilococ ($\times 16.800$).

ésser la causa un procés tòxico-al·lèrgic (per pirazolones o d'altres fàrmacs) o bé una terapèutica citostàtica intensiva. En aquest darrer cas la fase de granulocitopènia és, a vegades, perfectament previsible, no tan sols en el terme de presentació sinó també en la intensitat. La granulocitopènia és, per contra, crònica quan el seu començament és insidiós, no fàcilment advertible i, en general, bastant ben suportada durant mesos. La causa més habitual són els fracassos medullars crònics.

La patologia infecciosa pot ocórrer en granulocitopènies, tant agudes com cròniques, però el perill d'infeccions sobreagudes és, segons la nostra opinió, molt més gran en les granulocitopènies de començament brusc. En aquestes, la patologia infecciosa pot ésser, en conjunt, més freqüent i més greu. ¿Quina és la raó versemblant d'aquesta diferència? Convé recordar que els granulòcits, un cop han abandonat el *pool* medullar i són vessats al *pool* perifèric, ocupen bàsicament dos compartiments: el sanguini i l'hístic. L'únic que és mesurat d'una manera aproximada en clínica és el primer. És lògic de pensar que en el cas d'una granulocitopènia crònica, a més que no sol ésser en general tan absoluta com les agudes, es deuen mantenir, juntament amb les discretes xifres sanguínies de granulòcits, altres tants nivells de granulòcits hístics. Quan, per contra, una granulocitopènia s'instaura d'una manera brusca, en virtut d'un mecanisme immuno-al·lèrgic o tòxic, la desaparició de granulòcits circulants té com a conseqüència la depleció simultània dels hístics, amb la consegüent exposició de tota l'economia a la implantació d'agents infecciosos.

La problemàtica infecciosa del pacient granulocitopènic resta perfectament reflectida en el nostre protocol de les granulocitopènies agudes (quadre 2), que és similar als emprats per Levine i collab. (1973), per Dietrich i collab. (1973) i per E. O. R. T. C. (1972). En aquells malalts que presenten una reducció numèrica de granulòcits per davall de $0,5 \times 10^9/l$ i que encara no experimenten cap signe clínic d'infecció, caldrà que tots els esforços vagin encaminats en sentit profilàctic, és a dir, a evitar que les infeccions apareguin. Per contra, un cop la infecció ha aconseguit d'instaurar-se en l'organisme granulocitopènic, les mesures hauran d'anar adreçades a la seva eradicació i seran, per tant, fonamentalment terapèutiques. Els diversos aspectes d'aquesta problemàtica ens han ocupat una sèrie de publicacions (Rozman i collab., 1974; Ribas i Mundó i collab., 1974; Grañena i collab., 1975; Grañena i collab., 1975).

QUADRE 2

Protocol de tractament de les granulocitopènies agudes
 $0,5 \times 10^9$ granulòcits/l

Sense signes clínics d'infecció

Cambra lliure de gèrmens
 Descontaminació oral i orifical
 Desinfecció intestinal

Dieta estèril

Amb signes clínics d'infecció

Estudi bacteriològic complet
 Tractament antibiòtic
 Transfusió de granulòcits (si hi ha donant compatible)

3. Mesures profilàctiques destinades a evitar la infecció en malalts amb granulocitopènia aguda

Podem dividir-les en dos grans grups: *a)* les que intenten d'evitar en el pacient la colonització de gèrmens exògens, és a dir, de l'ambient, i *b)* les que lluiten contra els agents infecciosos endògens, en general oportunistes, que en un moment determinat poden convertir-se en patògens.

1) *Protecció contra els gèrmens exògens.* — Consisteix en una sèrie de mesures relativament complexes, destinades a acomodar el pacient en un ambient estèril, en el qual serà atès i tractat mentre persisteixi la situació que en motivà l'ingrés.

En una habitació convencional hi ha, aproximadament, cinc-cents microorganismes patògens per cada $2,8 \text{ m}^3$ d'aire (Levine i collab., 1973), l'origen dels quals és variat. Està demostrat que tant el personal sanitari com el material emprat en una zona d'hospitalització normal constitueixen una font important i un vehicle de transport de gèrmens.

L'aïllament del malalt, amb la finalitat d'evitar que es trobi exposat als citats microorganismes exògens, és aconseguit mitjançant la utilització de tendes especials o, encara millor, fent ingressar el pacient en una Unitat

Lliure de Gèrmens, anomenada entre nosaltres Unitat de Reanimació Hematològica (U. R. H.). Aquesta consta, estructuralment, d'una zona pre-estèril i una altra d'estèril.

La zona pre-estèril és sotmesa a tècniques de asèpsia semblants a les d'un quiròfan. En té cura una infermera que auxilia també la zona estèril. Aquesta darrera zona consta d'un vestidor, una àmplia zona d'infermeria i vuit habitacions individuals a cura d'una infermera o dues. L'aire hi és injectat a pressió positiva a través d'un sistema de filtres millipore, d'un porus de 0,3 micres de diàmetre com a màxim. La màquina filtradora és un climatitzador «Roca» model TH-5, amb capacitat d'impulsió de 5.000 m³ d'aire filtrat per hora. En un primer període comprès entre el dia 1 d'agost de 1972 i l'1 de gener de 1976 adquirírem una notable experiència en aquesta matèria en una unitat més petita que constava únicament de dues habitacions estèrils. En aquesta, a més del climatitzador que era semblant al que tenim actualment en la nova unitat, l'aire era tractat en una cambra de bombardeig amb llum germicida abans d'ésser impulsat cap a dins de la unitat. L'esmentada unitat tenia, a més, llums ultraviolats distribuïts per totes les estances i que eren encesos durant alguns minuts cada sis hores. Ambdues mesures (cambra de bombardeig d'aire i llums ultraviolats) han estat suprimides en el nou departament a causa de llur inutilitat, per tal com la llum germicida no actua sinó en espais on l'aire no es trobi en moviment. Per aquesta raó, actualment hom utilitza llums ultraviolats únicament a les zones de pas entre l'àrea oberta i la pre-estèril. Els desguassos no comuniquen amb la xarxa general, per tal d'evitar l'entrada de gèrmens per via retrògrada.

A part els elements destinats a la aseptització, cal guardar unes normes determinades de circulació per tal d'evitar el pas de gèrmens des de les zones «brutes» cap a l'estèril.

El material emprat a la U. R. H. és esterilitzat mitjançant autoclau a vapor, pupinel o bé òxid d'etilè, segons la seva constitució.

Per tal de comprovar si totes les normes i tots els dispositius de asèpsia funcionen adequadament, hom n'estableix els controls corresponents d'una manera periòdica. Així, el medi ambient és controlat mitjançant la col·locació, cada setmana, durant sis hores, de plaques Petri amb medi d'agar, a diversos llocs de la U. R. H., per tal de determinar el possible creixement de colònies. El personal sanitari amb accés a la U. R. H. és sotmès també setmanalment a control mitjançant cultiu de frotis faringi i de fosses nasals. Cada mes, i d'una manera rotatòria, és comprovada també la asèpsia del material emprat.

2) *Lluita contra els gèrmens endògens (descontaminació).* — En l'individu normal, els diversos orificis i la superfície cutània estan colonitzats per una sèrie de gèrmens la presència dels quals és ben tolerada i no constitueix cap motiu d'infecció. L'intestí conté també una flora bacteriana, beneficiosa per al fisiologisme enteral, però que es converteix en una amenaça per al pacient granulocitopènic.

La descontaminació constitueix un conjunt de mesures destinades a combatre els gèrmens endògens. Així, el pacient, abans d'ingressar a la U. R. H., és rentat acuradament amb aigua i sabó i després amb una solució antisèptica. Aquestes operacions no poden ésser dutes a terme en una banyera (freqüentment són colonitzades per *Pseudomonas*), sinó que cal efectuar-les estant el pacient estirat en una llitera. En ingressar, i després cada setmana, li són practicats frotis d'orificis corporals i de plecs cutanis amb el cultiu corresponent, com també urinocultiu i coprocultiu, per tal de poder tractar, si cal, qualsevol colonització. Igualment, abans de l'ingrés, el pacient és sotmés a una terapèutica tòpica en orificis i plecs, amb solucions i pomades a base de bacitracina, neomicina i nistatina. A fi d'eliminar la flora intestinal, el pacient rep durant la seva estada a la U. R. H. una antibioteràpia oral no absorbible. En el nostre centre utilitzem la propagada per Priesler i collab. (1970), consistent en l'associació de 200 mg de gentamicina, 500 mg de vancomicina i un milió d'unitats de nistatina, tot això cada sis hores. Aquesta associació s'ha acreditat com a probablement la més eficaç i venia essent utilitzada també per altres autors (Levitan i Perry, 1967; Bordey i collab., 1969). Cal associar-la, evidentment, a una dieta estèril, la qual és assolida mitjançant aliments cuits en olla a pressió o conservats en llaunes. Les substàncies crues han d'ésser eliminades de la dieta del malalt. La diferència entre els aliments esterilitzats i els cuits en olla a pressió no és valorable (Priesler i collab., 1970), i aquests darrers superen en molt els altres des del punt de vista gastronòmic.

En cas que algun dels controls bacteriològics que són duts a terme periòdicament resultés positiu, hom procediria a prendre una sèrie de mesures que són resumides en el quadre 3.

QUADRE 3

Mesures en cas de contaminació

- a) *Del malalt*
Tractar-lo si és una simple colonització.
Evacuar-lo si hi ha infecció (hemocultiu o urinocultiu positiu, o infecció clínica).
- b) *Personal*
Malaltia infecciosa: baixa.
Contaminació d'un orifici: tractar-lo i evitar treball en zona estèril.
- c) *Material*
Suspensió d'utilització, i esterilització.
- d) *Ambient*
Evacuació de malalts i mesures de aseptització (rentat i nebulització).

QUADRE 4

Control de l'aire ambiental

<i>Localització</i>	<i>Positivitats (més de 5 colònies)</i>	<i>Gèrmens</i>	<i>Colonització en el malalt</i>
Zona pre-estèril	225	No patògens	—
Zona de servei (estèril)	5	5 Candida	—
Llit 1	16	11 Candida	2 faringe
Llit 2	11	5 No patògens 2 Pseudomonas 5 Estafilococ (plasmocoagu- lase +) 1 Estafilococ (mannita +) 3 No patògens	1 aixella i engonal 1 engonal

3) *Eficàcia de les mesures profilàctiques.* — Ha estat molt discutit si la complexa metòdica que acabem d'exposar posseeix una eficàcia real en la profilaxi de les infeccions del pacient granulocitopènic. Al costat de detractors apassionats d'aquests procediments, hi ha grups que amb no menys gran passió defensen l'ús de l'aïllament en medi estèril del malalt afectat de granulocitopènia aguda. En el nostre grup hem procurat d'analitzar la possible eficàcia d'aquestes mesures mitjançant diversos enfocaments que discutirem breument a continuació.

a) *Control de l'aire ambiental.* — ¿Fins a quin punt són efectives realment les múltiples mesures destinades a esterilitzar i mantenir estèril l'aire ambiental? Durant els primers vint-i-sis mesos de funcionament de la nostra unitat (de l'1 d'agost de 1972 a l'1 d'octubre de 1974) foren col·locades a diverses dependències de la U. R. H. 787 plaques de Petri que contenien medi d'agar, durant períodes de sis hores. El cultiu fou considerat positiu quan hi creixeren més de cinc colònies per placa. Al quadre 4 expossem els resultats d'aquests controls. Observeu la notable eficàcia dels procediments emprats i la gran diferència que hi ha entre la zona pre-estèril i l'estèril. Si tenim en compte que en aquesta darrera les precaucions són les habituals d'un quiròfan i, d'altra part, que el nombre de colònies aïllades en una sala general d'un hospital és molt més gran (per terme mitjà, de l'ordre de 500), comprendrem l'interès de tota aquesta complicada sistemàtica. Destaquem, finalment, que la positivitat del cultiu del medi ambient coincidia, a vegades, amb els cultius procedents del malalt.

b) *Control de l'antisèpsia intestinal.* — L'antibioteràpia oral no absorbible no resta exempta de complicacions. El seu principal inconvenient és la freqüent intolerència a la medicació. Amb tot, associant l'antibiloteràpia amb metoclopramida i silicat d'alúmina hom aconsegueix que una majoria de malalts la tolerin (quadre 5). En algunes ocasions sorgeixen diarrees atribuïbles a la teràpia esmentada. En un cas observàrem una paràlisi del nervi tibial anterior, a causa d'una possible síndrome carencial consecutiva a la dieta estèril.

L'eficàcia de l'antisèpsia intestinal no és absoluta. Tanmateix, en un bon percentatge hom aconsegueix l'esterilització fecal total (quadre 6), mentre que en la resta el nombre de colònies aïllades disminueix dràsticament.

Per tal de controlar si l'eliminació de la flora intestinal influïa en els nivells de vitamina K, hem practicat controls setmanals de la taxa de pro-

QUADRE 5

Tolerància de l'antisèpsia intestinal (antibioteràpia no absorbible)

Bona tolerància sense medicació	36 casos
Bona tolerància amb medicació (metoclopramida + silicat d'Al)	11 casos
Intolerància malgrat la medicació	3 casos
Diarrees per GVN	5 casos

QUADRE 6

Controls d'eficàcia de l'antisèpsia intestinal i influència damunt
els nivells de vitamina K

Coprocultius

Nombre total	185
Sense creixement bacterià	63
Positius: gèrmens no enteropatògens	52
Positius: gèrmens enteropatògens	70
Candida	1
Serratia	9
E. Coli	17
Klebsiella	38
Proteus	4
Bacil gramnegatiu no identificat no pertanyent al grup dels enterobacteris	1

Taxa de protrombina

Nombre de controls	200
Resultat normal	180
Resultat patològic	20 (corregit amb vitamina K)

trombina en un nombre total de 200, i en 20 casos hem trobat una davallada d'aquell nivell en el curs de l'ingrés, davallada que fou corregida mitjançant l'administració de 10 mg diaris de vitamina K durant 4 dies.

c) *Control del personal.*—Al personal sanitari (metges i infermeres) els foren practicats 1.747 frotis a fi i efecte de descobrir possibles colonitzacions perilloses. Els resultats són exposats al quadre 7. Hi podeu advertir que hi hagué 28 resultats positius. Només en una ocasió hi hagué coincidència entre la colonització per *Candida* a les fosses nasals d'una infermera amb l'aparició del mateix germen a l'orella d'un pacient.

d) *Comparació entre els resultats clínics obtinguts en ambient convencional i els obtinguts en ambient estèril.*—Tots els intents d'objectivar l'eficàcia de les mesures profilàctiques que hem analitzat fins ara, bé que suggestius, són fins a un cert punt indirectes. Tan sols un estudi comparatiu de dues sèries de pacients, els uns tractats en ambient convencional i els altres sotmesos a les complexes mesures profilàctiques que ja han estat exposades, ens podria dir si aquestes mesures eren realment d'utilitat des del punt de vista clínic.

Amb aquesta finalitat procedirem a dur a terme un estudi comparatiu en un total de 95 episodis de granulocitopènia, subdividits en dos grups. Els 47 pacients sotmesos al tractament convencional seran considerats d'ara endavant com a grup no aïllat (G. N. A.), mentre que els 48 pacients que foren tractats en règim de protecció (aïllament i descontaminació) seran qualificats des d'ara com a grup aïllat (G. A.). Les condicions per a

QUADRE 7

Control bacteriològic del personal

<i>Germen</i>	<i>Nombre d'ocasions i localització</i>	<i>Colonització en el malalt</i>
Estafilococ	9 (fosses nasals)	0
(mannita i coagulasa +)	3 (faringe)	0
Proteus	7 (fosses nasals)	0
E. coli	2 (fosses nasals)	0
Estafilococ	4 (fosses nasals)	0
(mannita i coagulasa +)		
Pseudomonas	1 (faringe)	0
Micrococ	1 (faringe)	0
Candida	1 (fosses nasals)	1 (orella)
Nombre total de frotis efectuats	1.747	
Nombre total de frotis positius	28	

QUADRE 8

Estudi comparatiu entre el grup no aïllat (G. N. A.) i l'aïllat (G. A.)

Característiques generals

	<i>G. N. A.</i>	<i>G. A.</i>
Mitjana d'edat	46 a. (14-75)	42 a. (11-70)
Sexe	22 homes / 25 dones	28 homes / 20 dones
Dies de granulocitopènia .	821	927

incloure un pacient en aquest estudi foren les següents: a) l'existència d'una granulocitopènia inferior a $0,5 \times 10^9/l$; i b) sense evidència d'infecció. Els malalts foren distribuïts en els dos subgrups esmentats, GNA o GA, segons la possibilitat d'ingrés en la unitat d'aïllament. De les característiques generals (quadre 8) i de la distribució diagnòstica (quadre 9) es dedueix que ambdós grups són homogenis i, per tant, comparables des del punt de vista estadístic. En el quadre 10 hi ha les dades referents a la freqüència de febre, infecció, aïllament del germen i mort per infecció en ambdós grups. Podem observar una clara reducció, estadísticament significativa, de cadascun d'aquests paràmetres en el grup aïllat, tant quan són considerats aïlladament com quan són avaluats estadísticament en conjunt. Creiem demos-

QUADRE 9

Estudi comparatiu entre el grup no aïllat (G. N. A.) i l'aïllat (G. A.)

<i>Diagnòstics</i>	<i>G. N. A.</i>	<i>G. A.</i>
Leucèmia aguda no limfoblàstica	35	32
Leucèmia aguda limfoblàstica	8	8
LMC, brot blàstic	2	1
Aplàsia medul·lar	1	5
Agranulocitosi	—	1
Hodgkin	1	1
Total	47	48

QUADRE 10

Estudi comparatiu entre el grup no aïllat (G. N. A.) i l'aïllat (G. A.)

	<i>G. N. A. (47 casos)</i>		<i>G. A. (48 casos)</i>
Febre	38 (80,9 %)	$p < 0,005$	19 (39,6 %)
Clínica d'infecció	26 (55,3 %)	$p < 0,005$	12 (25 %)
Trobada de germen	25 (53,2 %)	$p < 0,005$	8 (16,7 %)
Exitus per infecció	12 (23,5 %)	$p < 0,05$	4 (8,3 %)
		$p < 0,005$	

trat, per tant, que, en el nostre hospital almenys, les mesures profilàctiques destinades a reduir les infeccions en els pacients granulocitopènics (aïllament i descontaminació) posseeixen una eficàcia notable. Això, lògicament, no pot ésser extrapolat a tots els altres hospitals, per tal com entra dintre les possibilitats que en altres institucions sanitàries la freqüència d'infeccions en pacients no aïllats sigui inferior a la registrada en el nostre ambient. En conjunt, per tant, estem convençuts que la profilaxi d'infeccions durant les granulocitopènies, sobretot agudes, mitjançant la complexa metodica que resta exposada en aquest treball, constitueix un avenç positiu en el maneig d'aquests malalts greus.

4. Infeccions en els pacients granulocitopènics i llur tractament

1) *Freqüència i tipus d'infeccions.* — Com ja hem indicat a la introducció, actualment les infeccions ocupen un lloc preeminent entre les complicacions dels pacients amb hemocitopènies severes. Juntament amb les hemorràgies greus cobreixen el 80 % de les causes de mort d'aquesta mena de malalts (Hersch i collab., 1965; Klastersky i collab., 1972).

Tanmateix, l'anàlisi de les dades de les diverses sèries indica que la incidència de cadascuna d'aquestes complicacions ha anat variant en el curs dels anys, bo i coincidint amb la introducció de noves mesures terapèutiques. La possibilitat, a partir del 1960, de transfundir concentrats de plaquetes d'una manera sistemàtica féu que la freqüència de les hemorràgies, fins aleshores primera causa de mort en els pacients amb hemocitopènies, davallés d'una manera important. Alhora, però, el 1960 també començà la introducció de les noves fórmules poliquimioteràpiques per al tractament de les malalties neoplàstiques, fórmules amb un poder anticancerós molt més elevat, però també amb una gran toxicitat meduïlar. A causa d'això hom pogué observar un augment creixent de les infeccions, que no era solament proporcional a la disminució de les hemorràgies, sinó absolut. Ensenms, coincidint amb la introducció de les noves penicil·lines modificades, hom començà a observar canvis en els tipus de gèrmens que infectaven els malalts granulocitopènics (Simon i col·lab., 1962). Hersch i col·lab. feren el 1965 una àmplia revisió de les causes de mort en pacients afectats de leucèmia aguda assistits al National Cancer Institute durant un període de deu anys (1953-1963). El total d'infeccions, associades o no a hemorràgies, fou del 75 %. A partir del 1960 observaren, juntament amb una reducció de les hemorràgies, un augment de les infeccions. El 1972, Klastersky publicà una sèrie de 157 pacients que moriren de càncer en un període de divuit mesos, a l'Institut Jules Bordet de Brusselles. La infecció fou la causa única de mort en el 50 % dels casos i es va associar a alguna altra causa en un altre grup de malalts, amb què assolí el 70 % en total.

En la nostra sèrie de malalts amb granulocitopènia, la infecció constitueix també la complicació més freqüent. En el 60 % dels nostres 95 episodis de granulocitopènia fou observada febre (infecció probable); en el 40 % la infecció fou comprovada clínicament, i fou documentada bacteriològicament en el 35 % del total. La infecció fou la causa de mort en la nostra casuística en el 17 % dels malalts; aquest 17 % significa el 68 % del total de les morts de la nostra sèrie.

Les infeccions més freqüents en els pacients amb hemocitopènies són les pneumònies, les infeccions urinàries, les septicèmies i les infeccions cutànio-mucoses (Hersch i col·lab., 1965; Klastersky i col·lab., 1972, i Schimpff i col·lab., 1971). Respecte al pacient no granulocitopènic, les infeccions, particularment les sèpsies, solen mostrar una rapidesa més gran i una major gravetat, i també una propensió a localitzacions infreqüents en els malalts amb un nivell normal de leucòcits; aquestes zones són les mucoses i la pell. Les ectimes gangrenoses i les zones de cel·lulitis i de necrosis cutànio-mucoses a les regions perianal i oral són particularment freqüents en els malalts granulocitopènics (Bodey i col·lab., 1973).

En la nostra sèrie hem enregistrat 31 casos d'infecció urinària, 15 de septicèmia, 8 de pneumònia i 14 d'infecció cutànio-mucosa. Crida l'atenció el fet que totes les infeccions cutànio-mucoses foren observades en el grup no aïllat, el qual no rep mesures de descontaminació.

Els agents infecciosos que afecte amb una més gran freqüència els pacients granulocitopènics són els gramnegatius, i, d'aquests, el grup de les enterobacteriàcies. Tanmateix, aquest no és un concepte estàtic, per tal com es pot observar a través dels estudis i de les experiències que hom ha dut a terme en diferents èpoques, i àdhuc en diferents hospitals, que la població microbiana causant d'infeccions greus en aquest tipus de malalts ha sofert importants variacions (Hersch i collab., 1965; Gaya i collab., 1973). La introducció de les penicil·lines semisintètiques féu que la gran freqüència prèvia de sèpsies per estafilococ davallés d'una manera significativa (Simon i collab., 1962). Durant el decenni dels anys seixanta hi hagué un predomini clar de *Pseudomonas aeruginosa* en totes les sèries publicades (Schimpff i collab., 1971; Tattersall i collab., 1973), però després de la introducció de la carbenicil·lina i dels aminoglicòsids moderns s'establí un equilibri entre diverses de les espècies de les enterobacteriàcies (Klastersky i collab., 1971; Schimpff i collab., 1973). Juntament amb aquestes, augmentà l'etiologia micòtica, i entre els fongs, prototipus de germen oportunista, *Candida* és el que produeix sèpsies amb una major freqüència.

En un grup cooperatiu de l'E. O. R. T. C. d'agents antiinfecciosos en malalts de càncer, hom comunicà, a la reunió de Brusselles del gener de 1976, els resultats obtinguts en 625 casos. En aquesta àmplia sèrie, el predomini etiològic fou d'*Escherichia coli* (26 %), seguida de *Klebsiella*, l'estafilococ daurat i *Pseudomonas aeruginosa*. Sorprenentment, la incidència de *Candida* hi fou molt baixa (només 11 casos sobre 625) i la de *Pneumocistis carinii* fou menyspreable (1 cas).

Per a nosaltres, la *Klebsiella* és el germen aïllat amb més freqüència (22 casos sobre 55). La distribució dels gèrmens trobats en la nostra casuística és exposat en el quadre 11.

2) *Tractament antibiòtic*. — En el malalt amb granulocitopènia, ben sovint sorgeix una síndrome febril, que sol ésser ocasionada gairebé sempre per una infecció. Tanmateix, a vegades ocorre —i no rarament— que el malalt mor abans que hom hagi pogut identificar-ne l'agent etiològic i fins i tot abans que hom hagi pogut localitzar el focus infecciós. Ja hem insistit en la gran freqüència amb què les infeccions esmentades són produïdes per gèrmens gramnegatius.

QUADRE 11

Infeccions en 95 episodis de granulocitopènia *Gèrmens identificats*

<i>E. coli</i>	16
<i>Klebsiella</i>	22
<i>Proteus</i>	8
<i>E. serratia</i>	3
<i>P. aeruginosa</i>	2
Estafilococ	3
<i>Candida</i>	1

Totes aquestes consideracions obliguen, en aquests pacients, a establir el tractament antiinfecció, el qual serà dut a terme mitjançant l'administració d'antibiòtics, especialment els eficaços contra els gèrmens gramnegatius. Així, doncs, han estat emprades associacions d'antibiòtics «empíriques», l'aportació de les quals s'inicia com més aviat millor després d'haver estat detectat algun signe que hagi despertat la sospita d'infecció, prèvia extracció de les mostres necessàries per a cultiu i identificació ulterior del germen. Entre els antibiòtics utilitzats per a aquesta finalitat cal esmentar la carbenicillina (Bodey i col·lab., 1969b), l'associació de carbenicillina i pliximina B (Klastersky i col·lab., 1971b) o la de carbenicillina i gentamicina (Schimpff i col·lab., 1971), fins a assolir l'associació quintuple a base de carbenicillina, gentamicina, cefalotina, meticillina i clindamicina (Tattersall i col·lab., 1972). Amb aquesta antibioteràpia, hom aconsegueix de dominar la infecció entre el 40 % i el 60 % dels casos.

Una important contribució a aquest tema ha estat aportada pel grup cooperatiu antimicrobià de l'E. O. R. T. C. a què ja ens hem referit anteriorment. En l'estudi prospectiu d'aquest grup ha estat valorada d'una manera comparativa i sota el mètode de l'aleatorització, l'eficàcia de tres associacions: gentamicina més carbenicillina, cefalotina més carbenicillina i cefalotina més gentamicina. Després d'un estudi de 621 casos, conclouen que les associacions que contenen l'aminoglicòsid oferien uns resultats una mica més bons. En conjunt, hom aconsegui de dominar el quadre en el 70 % dels casos. Ha estat comprovat, a més, que l'associació gentamicina més cefalotina és més nefrotòxica que les altres dues, i que la *Klebsiella* era el germen que s'escapava de qualsevol de les tres associacions. Basant-se en aquests resultats, hom s'ha plantejat un nou estudi, els objectius del qual són: augmentar l'espectre d'acció contra la *Klebsiella* i disminuir la nefrotoxicitat. Per a això, hi han estat incloses la cefazolina (com a cefalosporina) i l'amikazin (com a aminoglicòsid), en substitució de la cefalotina i de la gentamicina, respectivament.

3) *Terapèutica substitutiva: transfusió de granulòcits.* — A més de tractar les infeccions mitjançant l'antibioteràpia idònia, és interessant qualsevol intent que tingui com a objectiu d'esmenar el condicionament bàsic de la infecció, és a dir, la granulocitopènia. En aquest sentit aniran encaminades totes les terapèutiques destinades a combatre l'etiologia del procés (abstenció del tòxic i administració de glicocorticoides en el cas d'una agranulocitosi medicamentosa al·lèrgica, etc.). És evident, però, que, en la majoria de les granulocitopènies agudes, les mesures antietiològiques no tenen un efecte immediat i per això cal recórrer a la terapèutica substitutiva, és a dir, a la transfusió de granulòcits.

Diferentment d'altres tècniques hemoterapèutiques, la transfusió de granulòcits constitueix un procés encara plenament experimental. La centrifugació de sang amb mètodes clàssics (fraccionament d'unitats obtingudes per sagnia) ofereix uns rendiments molt baixos. Yankee i col·lab. (1964) esmenten que, per tal de fer que a un pacient granulocitopènic la xifra peri-

fèrica de granulòcits ascendeixi a 1.000 per μl , cal processar 37 unitats de sang total. A partir de donants afectats de leucosi mieloide crònica, els resultats són millors; ho demostren així els treballs de Schwarzenberg i col·lab. (1967) i de Freireich i col·lab. (1964). Tanmateix, el problema de mantenir un banc de donants amb LMC utilitzable segons les necessitats és d'ordre no solament tècnic sinó també ètic.

Per això han estat duts a terme intents de diverses menes per tal de separar i de concentrar leucòcits d'una manera més eficaç. En el nostre grup utilitzarem per a aquesta finalitat una separadora de cèl·lules IBM mod. 2990⁶, ideada pel National Cancer Institute i produïda per la firma esmentada. Mitjançant aquesta separadora hom pot obtenir, a partir d'un sol donant normal, quantitats apreciables de granulòcits per a llur ulterior transfusió. Els detalls tècnics d'aquest aparell s'aparten del propòsit d'aquesta publicació.

L'ús de la separadora de cèl·lules ens permet d'obtenir per terme mitjà, a partir d'un donant normal, $0,91 \times 10^{10}$ ($0,2$ a $1,6 \times 10^{10}$) granulòcits, quantitat semblant a l'assolida per altres autors (Koza i col·lab., 1971; Graw i col·lab., 1970; Schwarzenberg i col·lab., 1970). Bé que la transfusió de la quantitat esmentada resta lluny de constituir una teràpia substitutiva completa, per tal com la producció diària de granulòcits arriba, en un individu normal de 70 kg de pes, a la quantitat d' 1×10^{11} , hi ha dades suficients per a acceptar que es tracta d'una terapèutica eficaç.

Bé que teòricament una transfusió de leucòcits podria provocar problemes immunològics del tipus de la reacció empelt contra hoste, a la pràctica no procedim a l'elecció de donants amb el criteri estricte emprat en el cas dels transplantaments d'òrgans, i això, sobretot, a causa de la situació d'urgència en què es plantegen aquests casos. En general no solem tenir en compte el sistema HL-A i sí que procurem que els donants siguin familiars com més pròxims millor i «cross match» negatius amb el receptor. En el quadre 12 són exposades les condicions exigibles per a la donació.

El donant rep, dues hores abans de la leucofèresi, una injecció de 25 mg de prednisona, a fi i efecte de mobilitzar el «pool» marginal de granulòcits

QUADRE 12

Transfusió de granulòcits

Condició dels donants

- Compatibilitat ABO i Rh.
- Perfecte estat físic.
- Tensió arterial normal.
- Anamnesi: absència d'hepatitis, diabetis, ulcus.
- Absència d'antecedents familiars de diabetis, ulcus, hipertensió.
- Entre els quinze anys i els seixanta.
- Donació voluntària.

QUADRE 13
Transfusió de granulòcits
Canvis hematològics en els donants

	<i>Donant normal</i>		<i>LMC</i>
Nombre de casos	181	3	
Hematòcrit	inicial 44,6 % variació -2,2 %	final 42,4 %	inicial 33,6 % variació -4 % final 29,6 %
Leucòcits	7.070 +1,16 %	7.152	365.000 +40 % 500.000
Plaquetes	222.652 -15 %	189.131	450.000 -22,22 % 350.000
Leucòcits obtinguts	$0,91 \times 10^{10}$ (0,2 a $1,6 \times 10^{10}$)		$4,7 \times 10^{11}$ (9×10^{10} a 6×10^{11})
Durada del procés		$2\frac{1}{2}$ hores ($1\frac{1}{2}$ — 4 hores)	

i enriquir la sang amb aquests elements. Durant la leucofèresi, el donant i el circuit són sotmesos a heparinització (50 mg en començar i 100 mg més per desgotament continu). En el quadre 13 hi ha enregistrats els canvis hematològics observats en els donants, i també la durada del procés de leucofèresi. Aquesta tècnica no ens ha produït complicacions importants. En la present sèrie de 181 leucofèresis, només hem observat 3 lipotímies i algunes reaccions a pirògens. En cas de seleccionar com a donant un malalt afectat de LMC en fase de leucocitosi, hom obté xifres de 50 a 100 vegades més elevades que les aconseguides a partir de donants normals (mitjana de $4,7 \times 10^{11}$).

Els granulòcits obtinguts en la bossa de sagnia —i parcialment contaminats d'hematies— es transfonen immediatament després de l'obtenció. Mathé i col·lab. (1970) incuben la bossa a 37 graus durant 20 minuts, i adueixen que, d'aquesta manera, les reaccions immunològiques són menys freqüents.

A continuació exposem els resultats de la transfusió de granulòcits en una sèrie de 56 períodes febrils. El diagnòstic dels receptors és exposat al quadre 14. El nombre total de transfusions fou de 181. Aquesta discordança entre el total d'episodis febrils i el nombre de transfusions s'explica perquè durant alguns períodes febrils foren practicades diverses transfusions granulocitàries successives, que en un cas arribaren a catorze. La terapèutica transfusional va anar acompanyada sempre de tractament antibiòtic. El conjunt d'ambdues mesures: antibiòtics i aportació de granulòcits, proporcionà un resultat favorable en 36 (64,28 %) dels 56 períodes febrils (quadre 15). En aquest mateix quadre hom pot observar la relació del nombre

QUADRE 14

Transfusió de granulòcits

Diagnòstics dels receptors

Leucosi aguda no limfoblàstica	20
LA mieloblàstica	16
Anèmia aplàstica	10
Agranulocitosi	8
Leucosi aguda limfoblàstica	7
LMC, brot blàstic	3
LA indiferenciada	3
Malaltia de Hodgkin	2
LED, aplàsia medicamentosa	2
Granulocitopènia crònica	1
Mieloma	1
Limfoma	1
LLC	1
LA promielocítica	1

QUADRE 15

Transfusió de granulòcits

Resultats

	Casos	%
Evolució favorable	36	64,28
Evolució desfavorable	20	35,71

Relació amb el nombre de transfusions administrades

Nombre de transfusions	Nombre de pacients	Evolució favorable
1	13	6 (46,15 %)
2	13	8 (61,63 %)
3	13	9 (69,53 %)
4	9	7 (77,77 %)
6	2	2
7	2	1
8	3	2 (66,66 %)
14	1	—

de transfusions aplicades en cadascun dels períodes febrils, amb els resultats corresponents. La valoració precisa d'aquesta tècnica terapèutica és molt difícil, per tal com la mateixa situació de gravetat dels pacients impedeix un estudi controlat amb garanties científiques plenes. Altres autors amb criteris de valoració semblants han obtingut resultats superposables als nostres (Freireich i col·lab., 1964; Schwarzenberg i col·lab., 1970). Fins i tot amb les lògiques limitacions imposades a l'adequada valoració d'aquest mètode terapèutic, Graw i col·lab., (1972) demostren estadísticament que l'aportació de granulòcits és eficaç quan hom duu a terme com a mínim quatre transfusions o més en dies consecutius.

En cap de les nostres transfusions, a partir d'un donant normal, hem observat que la xifra de granulòcits augmentés d'una manera ostensible en la sang perifèrica. Sí que hem enregistrat aquest canvi en casos de transfusió a partir d'un donant afectat de leucosi mieloide crònica. No hem observat cap reacció empelt contra hoste (8 % en la sèrie de Mathé i col·lab., 1970).

RESUM

Els autors analitzen amb molt de detall la problemàtica infecciosa del malalt granulocitopènic.

En primer lloc hom procedeix a la definició del granulòcit, i és estudiada somerament la seva intervenció funcional en la lluita antiinfecciosa.

A continuació és estudiat el protocol seguit en les granulocitopènies, particularment agudes. En elles, en cas que el malalt encara no pateixi cap infecció, les mesures han d'ésser principalment profilàctiques destinades a evitar-la. Per contra, si ja s'han presentat els signes infecciosos, l'enfocament serà principalment terapèutic.

Els autors refereixen detalladament la complexa sistemàtica profilàctica, que consisteix en l'aïllament del malalt no infectat en un ambient estèril. Mitjançant una sèrie d'estudis, tant indirectes (control de l'aire ambiental, de l'antisèpsia intestinal i del personal sanitari encarregat dels pacients) com directes (anàlisi comparativa entre els malalts no aïllats i els aïllats), els autors demostren l'eficàcia d'aquestes mesures profilàctiques.

En el darrer apartat són estudiades les característiques de les infeccions en malalts afectats de granulocitopènia. També es discuteix, basant-se en una àmplia experiència personal, el tractament d'aquests processos infecciosos mitjançant l'antibioteràpia corresponent i la transfusió de granulòcits.

BIBLIOGRAFIA

- BODEY, G. P., LOFTIS, J., BOWEN, E.: «Protected environment of cancer patients». *Arch. Int. Med.*, 122:23. 1968).
- BODEY, G. P., FREIREICH, E. J., FREI, E.: «III. Studies of patients in a laminar air flow unit». *Cancer*, 24:972. (1969a).
- BODEY, G. P., RODRÍGUEZ, V., LUCE, J. K.: «Carbenicillin therapy of gram negative bacilli infections». *Am. J. Med. Sci.*, 257:408. (1969b).
- BODEY, G. P., RODRÍGUEZ, V.: «Advances in the management of Pseudomonas Aeruginosa infections in cancer patients». *Europ. J. Cancer*, 9:45. (1973).
- DIETRICH, M., RASCHE, H., ROMMEL, K., HOCHAPPEL, G.: «Antimicrobial therapy as a part of decontamination procedures for patients with acute leukemia». *Europ. J. Cancer*, 9:443. 1973.
- E. O. R. T. C.: «Gnotobiotic project group: Protocol for an evaluative study of the protective effect of isolation systems and decontamination in patients with high susceptibility to infection». *Europ. J. Cancer*, 8:367. 1972.
- FREIREICH, E. J., LEVIN, R. H., WHAN, J., CARBONNE, P. P., BRONSON, W., MORSE, E. E.: «The function and fate of transfused leukocytes from donors with chronic myelocytic leukemia in leucopenic patients». *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 113:1081. 1964.
- GAYA, H., TATTERSALL, M. H. N., HUTCHINSON, R. M., SPIERS, A. S. D.: «Changing patterns of infection in cancer patients». *Europ. J. Cancer*, 9:401. 1973.
- GRAÑENA, A., RIBAS MUNDÓ, M., VIVANCOS PUJOL, P., FABREGAT, E., GARCÍA SAN MIGUEL, J., ROZMAN, C.: «Unidad libre de gérmenes. Metodica de trabajo y experiencia de 26 meses de funcionamiento». *Med. Clin.*, 64:504. 1975.
- GRAÑENA, A., GARCÍA SAN MIGUEL, J., ROZMAN, C.: «Treatment of granulocytopenia in isolation unit and in general ward: Comparative results». *Third International Meeting of the European and African Division International Society of Hematology. Abstracts* 2, 16:23. 1975.
- GRAW, R. G., HERZIG, G., PERRY, S., HENDERSON, E. S.: «Normal granulocyte transfusion therapy». *New Eng. J. Med.*, 287:367. 1972.

- HERSCH, E. M., BODEY, G. P., NIES, B. A., FREIREICH, E. J.: «Causes of death in acute leukemia». *JAMA*, 193:2:105. 1965.
- KLASTERSKY, J., DANEAU, D., VERHEST, A.: «Causes of death in patients with cancer». *Europ. J. Cancer*, 8:149. 1972.
- KLASTERSKY, J., CAPPEL, R., DEBUSSCHER, L., STILMANT, M.: «Pneumonia caused by gram negative bacilli in hospitalized patients presenting malignant disease». *Europ. J. Cancer*, 7:329. 1971a.
- KLASTERSKY, J., CAPPEL, R., DEBUSSCHER, L., DANEAU, D., SWINGS, G.: «Use of carbenicillin and pelimixin B for therapy of gram negative bacilli infections». *Chemotherapy*, 16:269. 1971b.
- KOZA, J., HOLLAND, J. F., COHEN, E.: «Histocompatible leukocyte transfusion during granulocytopenia». *Neoplasm*, 18:185. 1971.
- LEVINE, A. S., SIEGEL, S. E., ACHREIBER, A., HANSER, J., PREISLER, H. D., GOLDSTEIN, I. M., SEIDLER, R., SIMON, R., PERRY, S., BENNET, J., HENDERSON, E.: «Protected environment and prophylactic antibiotics». *New Eng. J. Med.*, 288:10:447. 1973.
- LEVITAN, A., PERRY, S.: «Infectious complications as chemotherapy in a protected environment». *New Eng. J. Med.*, 276:881. 1967.
- MATHÉ, G., SCHWARZENBERG, L.: «The graft versus host reaction after white blood cell transfusions». In *white cell transfusion*. Ed. CNRS. París, 1970.
- PREISLER, H. D., GOLDSTEIN, I. M., HENDERSON, E. S.: «Gastrointestinal "sterilization" in the treatment of patients with acute leukemia». *Cancer*, 26:1076. 1970.
- RABINOVITCH, M.: «Phagocytosis: the engulfment state». *Semin. Hematol.*, 5:134. 1968.
- RIBAS MUNDÓ, M., GRAÑENA, A., VIVANCOS PUJOL, P., CASTILLO, R., ROZMAN, C.: «Transfusión de granulocitos. Aspectos metodológicos y experiencia personal en cuarenta casos». *Sangre*, 19:73. 1974.
- ROZMAN, C., GRAÑENA, A., RIBAS MUNDÓ, M., GARCÍA SAN MIGUEL, J.: «Nuestra experiencia en la profilaxis y tratamiento de las infecciones en pacientes con granulocitopenia aguda». *Acta Médica del Distrito Universitario de Salamanca*, 3:185. 1974.
- SCHIMPF, S. C., GREENE, W. H., YOUNG, V. M., WIERNIK, P. H.: «Pseudomonas septicemia. Incidencies, epidemiology, prevention and therapy in patients with advanced cancer». *Europ. J. Cancer*, 9:449. 1973.
- SCHIMPF, S., SATTERLEE, W., YOUNG, V. M., SERPICK, A.: «Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia». *New Eng. J. Med.*, 284:19:1061. 1971.
- SCHWARZENBERG, L., MATHÉ, G., AMIEL, J. L., CATTAN, A., SCHNEIDER, J. R.: «Study of factors determining the usefulness and complications of leukocyte transfusions». *Amer. J. Med.*, 43:206. 1967.
- SCHWARZENBERG, L., PRADET-BALADE, O., NAGI, M.: «Effect of leukopheresis on the donor». *White cell transfusion*. Ed. CNRS. París, 1970.
- SIMON, H. J., RANTZ, L. A.: «Newer penicillins. II. Clinical experience with methicillin (Staphicillin) and oxacillin (Prostaphilin)». *Ann. Int. Med.*, 57:334. 1962.
- STOSSEL, T. P.: «Phagocytosis». *New Eng. J. Med.*, 290, 717, 774 i 833. 1974.
- TATTERSALL, M. H. N., HUTCHINSON, R. M., GAYA, H., SPIERS, A. S. D.: «Empirical antibiotic therapy in patients with neutropenia and malignant disease». *Europ. J. Cancer*, 9:417. 1973.
- TATTERSALL, M. H. N., SPIERS, A. S. D., DARRELL, J. H.: «Initial therapy with combination of five antibiotics in febrile patients with leukaemia and neutropenia». *Lancet*, 1:162. 1972.
- YANKEE, R. A., FREIREICH, E. J., CARBONNE, P. P., FREI, E.: «III. Replacement therapy using normal and chronic myelogenous leukemia leukocytes». *Blood*, 24:844. 1964.