LABORATORNÍ LISTY

Č. 12/2024

NEUTROPENIE

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

v dnešním čísle Laboratorních listů vám přinášíme informace na téma neutropenie.

Leukopenie je definována poklesem celkového počtu leukocytů pod 4 × 10^9/l. V klinickém kontextu se pod leukopenií rozumí zejména neutropenie. Je tedy podstatné hodnocení absolutního počtu neutrofilních granulocytů v diferenciálním rozpočtu, jelikož normální nebo i zvýšený počet celkových leukocytů nevylučuje klinicky závažnou neutropenii. Za neutropenii označujeme hodnoty pod 2 × 10^9/l v kavkazské populaci (v africké populaci pod 1,5 × 10^9/l). Oportunními infekcemi jsou výrazně ohrožení pacienti při hodnotách pod 0,5 × 10^9/l. Lymfopenie je definována hodnotami pod 0,8 × 10^9/l a taktéž se jedná o stav klinicky významné imunokompromitace pro pacienta. Odchylky ostatních řad leukocytů většinou doprovázejí klinické stavy a nemoci s pancytopenií, izolovaný pokles absolutního počtu eozinofilů, bazofilů a monocytů nemá pro běžnou klinickou praxi podstatný význam.

Neutropenie je v klinické praxi častým stavem, může se jednat o izolovanou patologii nebo přítomnou v kombinaci s dalšími cytopeniemi. Funkcí neutrofilních granulocytů je obrana organismu před infekcemi (zejména bakteriálními a houbovými) a reakce na poškození tkáně. Neutropeničtí pacienti jsou tedy ohroženi častějšími infekcemi se závažnějším průběhem a též oportunními infekcemi netypickými patogeny (např. systémové plísňové infekce, pneumonie vyvolané Pneumocytis Jirovecii a další). Počet neutrofilů v krvi je závislý na rovnováze tvorby, uložení v marginálním poolu a migraci do tkání. V cirkulující krvi je přítomno jen asi 5 % všech neutrofilních granulocytů, zbytek představují dozrávající granulocyty v kostní dřeni a marginální pool. V důsledku poruchy jednoho nebo kombinace těchto procesů dochází k neutropenii. Patofyziologicky lze příčiny neutropenie dělit na podmíněně sníženou kapacitu myelopoézy v kostní dřeni a příčiny s normální myelopoézou, přičemž snížená kapacita kostní dřeně může být způsobena primární (vrozenou) poruchou myelopoézy, nebo sekundárně, potlačením normální myelopoézy (např. infiltrace dřeně hematoonkologickou malignitou). Klinický obraz pacientů s neutropenií je závislý na příčině neutropenie a přítomnosti infekčních komplikací. Izolovaná neutropenie bez přítomnosti infekce je zpravidla asymptomatická. Ve vyšetření je důležitá anamnéza pacienta, zhodnocení aktuálních potíží, dotazy na četnost infekčních onemocnění, zhodnocení komorbidit, pečlivá léková anamnéza, dále přínosné bývá dohledání starších výsledků krevního obrazu k zhodnocení dynamiky. Z laboratorních vyšetření je klíčové samozřejmě vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů a mikroskopické vyšetření nátěru krve. Hodnotíme závažnost neutropenie a přítomnost cytopenie v ostatních řadách. Přítomnost patologických buněk jako blastů

Potřebujete kontakt přímo
na odběrové místo, ambulanci,
nebo laboratoř?
Veškeré kontakty naleznete na
www.labin.cz

Lab In
Institut laboratorní medicíny

či patologických lymfocytů může nasměrovat k diagnóze hematologické malignity, dysplastické rysy buněk k MDS, makrocytóza k deficitu vitaminu B12 nebo kyseliny listové. Flowcytometrická analýza periferní krve může odhalit patologický klon lymfocytů, nebo klon paroxyzmální noční hemoglobinurie.

Přítomnost antileukocytárních protilátek podporuje autoimunitní původ neutropenie, nicméně je to poměrně nespecifické vyšetření, které nevylučuje jinou příčinu neutropenie. Pro došetření příčiny je téměř vždy potřeba vyšetření kostní dřeně. Základem je mikroskopické hodnocení nátěrů z aspirace kostní dřeně (myelogramu) s posouzením granulopoézy stran produkce, vyzrávání a přítomnosti dyplastických změn. Dále hodnotíme v myelogramu i změny v ostatních liniích a případné známky patologické infiltrace. Z aspirátu kostní dřeně se dále provádí flowcytometrické, cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření dle indikace hematologa, v rámci došetření klonálních hematoonkologických nemocí. Často je v rámci diagnostiky zapotřebí také histologické vyšetření kostní dřeně provedením trepanobiopsie k posouzení struktury, celularity a poškození kostní dřeně u některých diagnóz, nebo například v případě nemožnosti aspirovat kostní dřeň (suchá punkce).

Přehled příčin neutropenie

Neutropenie s primární (vrozenou) poruchou myelopoézy

Jsou skupinou vzácných vrozených nemocí, podmíněných mutací genů potřebných pro normální myelopoézu, které mimo neutropenii pacienta ohrožují vysokým rizikem vzniku hematologické malignity. Nemoci se projeví zpravidla v dětství nebo v časné dospělosti. Do této skupiny nemocí řadíme cyklickou neutropenii podmíněnou mutací genu ELANE kódujícího neutrofilní esterázu. Pacienti mívají v několika týdenních cyklech se opakující neutropenie vázané zejména na přítomnost infekce. Dále neutropenie s poruchou myelopoézy bývá součástí vrozených syndromů, například Kostmanův syndrom, Shwachman-Diamondův syndrom, GATA-2 syndrom, Chediak-Higashi syndrom, Fanconiho anemie. Diagnostika vrozené neutropenie je založena na rodinné anamnéze a rozsáhlém molekulárně genetickém vyšetření, používá se celoexomové sekvenování (WES) a masivní paralelní sekvenování (MPS).

Neutropenie se sekundární (získanou) poruchou myelopoézy

Ve většině případů je postižena hematopoéza ve vícerých vývojových liniích a pacienti se prezentují s pancytopenií. Z hematoonkologických příčin bývá neutropenie nebo pancytopenie přítomna při infiltraci dřeně akutní leukemií, lymfoproliferacemi (CLL, LGL, vlasatobuněčná leukemie, lymfomy, myelom), systémovou mastocytózou, nebo u myelofibrózy. Agresivní nehematologické malignity jako nediferencované karcinomy nebo melanom mohou někdy infiltrovat kostní dřeň s následnou pancytopenií. V diagnostice maligní infiltrace má klíčové postavení vyšetření nátěrů a histologie kostní dřeně. Myelodysplastický syndrom (MDS) je častou příčinou neutropenie hlavně u starších pacientů a pacientů s anamnézou předchozí onkologické léčby chemoterapií. Diagnóza MDS je stanovena na základě cytopenie v periferní krvi a přítomnosti dysplastických změn při vyšetření kostní dřeně, diagnózu podpoří nebo upřesní průkaz klonálních cytogenetických abnormalit nebo mutací.

Potřebujete kontakt přímo
na odběrové místo, ambulanci,
nebo laboratoř?
Veškeré kontakty naleznete na
www.labin.cz

Lab In
Institut laboratorní medicíny

Získaná aplastická anemie je podmíněna imunitní destrukcí krvetvorby s těžkou pancytopenií, diagnóza se stanovuje per exclusionem vyloučením ostatních příčin pancytopenie, náročné je zejména odlišení od hypoplastické formy MDS. V klinické praxi bývá častá zejména iatrogenní neutropenie, v důsledku myelotoxicity léků, zejména cytostatik, některých cílených onkologických léků a cytostaticky působících imunosupresiv (např. methotrexát, mykofenolát). Přímou myelotoxicitu pozorujeme i u jiných léků, například některých antivirotik (zidovudin, ganciclovir). Dávkově závislé idiosynkratické reakce projevující se neutropenií nebo aplázií ve vícerých krevních řadách byly pozorovány například po chloramfenikolu, solích zlata, thyreostatikách, nesteroidních antiflogistikách (indometacinu, acetaminofenu), tricyklických antidepresivech, phenothiazinech. Dalším možným mechanismem lékové toxicity způsobující neutropenii jsou imunoalergické, dávkově nezávislé reakce. Ty mohou být vyvolány teoreticky jakýmkoliv léčivem, popsané jsou například po sulfonamidech, betalaktamech, ticlopinech. Přerušení užívání léku vede k normalizaci počtu leukocytů. V rámci diagnostiky polékové neutropenie je potřeba prokázat jednoznačnou časovou souvislost s užíváním léku a vyloučit jinou příčinu neutropenie. Z nemaligních příčin může být kostní dřeň postižena také u některých infekcí (parvovirus B19, leishmanióza a jiné) nebo i střádavých nemocí (Gaucherova nemoc). Nutriční deficit, zejména těžká megaloblastická anemie při deficitu vitaminu B12, se projeví pancytopenií včetně neutropenie, s typickým nálezem makrocytózy.

Neutropenie bez poruchy myelopoézy

Je podmíněna zvýšenou spotřebou neutrofilních granulocytů. Typickou příčinou jsou těžké infekce se septickým průběhem, kdy excesivní přesun neutrofilů do zanícených tkání nestíhá kompenzovat myelopoéza. Autoimunitní neutropenie bývá pozorována v případě systémových onemocnění pojiva (systémový lupus), vaskulitid nebo u reumatoidní artritidy (Feltyho syndom), bývají přítomny antileukocytární protilátky. Neutropenie s přítomností antileukocytárních protilátek se přechodně může objevit i v návaznosti na prodělanou virovou nebo bakteriální infekci. Neutropenie může být způsobena také splenomegalií s hypersplenismem. Benigní etnická neutropenie je klinicky asymptomatické snížení počtu neutrofilů u příslušníků některých etnik v Africe, Arabů, Židů a dalších, bez potřeby léčebné intervence.

Příčiny neutropenie

Primárníporucha myelopoézy	Sekundární porucha myelopoézy	Bez poruchy myelopoézy
Cyklická neutropenie Kostmanův syndrom Shwachman-Diamondův syndrom GATA-2 syndrom Chediak-Higashi syndrom Fanconiho anemie	Akutní leukemie Infiltrace lymfoproliferací (LGL, HCL, lymfomy, CLL) Infiltrace solidním tumorem MDS Myelofibróza primární/sekundární, mastocytóza Aplastická anemie Autoimunitní agranulocytóza Léky – myelotoxicita Léky – idiosynkratické reakce Infekce kostní dřeně Stádavé nemoci Nutriční deficit	Infekce Autoimunitní neutropenie Aloimunitní neutropenie novorozence Hypersplenismus Benigní etnickáneutropenie

Literatura: Arpáš, Doubek, Vnitřní Lékařství 2022, 68(7)

Potřebujete kontakt přímo
na odběrové místo, ambulanci,
nebo laboratoř?
Veškeré kontakty naleznete na
www.labin.cz

Lab In
Institut laboratorní medicíny