

blastů nazývána hiatus leukemicus. Potíže pacientů bývají často nespecifické, může být vyjádřen anemický syndrom, patologické krvácení, petechie a tvorba modřin při trombocytopenii, infekční komplikace při neutropenii nebo také známky orgánové infiltrace. V případě extrémní hyperleukocytózy obvykle nad  $100 \times 10^9/l$  podmíněné blastickými elementy bývá vyjádřen syndrom leukostázy s poruchou mikrocirkulace. Nová diagnóza akutní leukemie je závažným akutním stavem ohrožujícím pacienta na životě (krvácení, leukostáza, orgánové infiltrace a další). Pacienty s podezřením na akutní leukemii je nutno bez prodlevy referovat do hematooonkologického centra k dalšímu došetření a léčbě. Rozlišení podtypu akutní leukemie morfoloogickým, imunofenotypizačním a onkogenetickým vyšetřením se provádí v hematooonkologickém centru (3). Diagnóza akutní myeloidní leukemie (AML) je potvrzena při nálezů přes 20 % blastů myeloidního fenotypu v periferní krvi nebo kostní dřeni. Kritérium 20 % blastů nemusí být naplněno v případě cytogenetického průkazu translokace t(15;17), t(8;21), inv(16), t(16;16) nebo dalších cytogenetických a molekulárních změn definujících AML dle WHO klasifikace (13, 15). Klinicky specifickým podtypem akutní leukemie je promyelocytární leukemie (M3 dle francouzsko-americko-britské FAB klasifikace). Jedná se o nemoc s možnými urgentními komplikacemi. Vyzrálější blastické elementy promyelocyty obsahují ve své cytoplazmě (patognomická) granula s prozánětlivými a prokoagulačními působky (tkáňový faktor, elastáza, proteolytické enzymy). V případě degranulace se rozvíjí akutní syndrom diseminované intravaskulární koagulopatie, pacienti jsou ohroženi trombózou i závažným krácením. V případě podezření na APL (nález susp. promyelocytů v krevním obraze nebo nález blastů s podezřelou koagulopatií) je potřeba pacienta urgentně referovat do hematologického centra na jednotku intenzivní péče. (3) Akutní lymfoblastová leukemie (ALL) mívá podobné příznaky jako AML. Častější bývají B symptomy a může být přítomna lymfadenopatie, orgánové infiltrace, např. splenomegalie, hepatomegalie, plicní infiltráty a zejména může být přítomna infiltrace CNS. Diagnóza se stanoví morfoloogickým a imunofenotypizačním vyšetřením blastů z periferní krve a kostní dřeni. V případě, že není dosaženo kritéria 25 % blastů ve dřeni, je nemoc nazývána lymfoblastový lymfom, nicméně jedná se o stejnou nozologickou jednotku.

Menší procento blastických elementů do 20 % v periferní krvi může být pozorováno v případě chronických myeloproliferativních nemocí (MPN), myelodysplastického syndromu (MDS) nebo překryvných diagnóz MDS/MPN. Z nemaligních příčin se blasty v periferní krvi objevit například u těžké infekce (leukemoidní reakce), reparaci kostní dřene (např. po chemoterapii), nebo také iatrogeně po aplikaci granulocytárních růstových faktorů (G-CSF) (1, 14).

**Neutrofilie** je v praxi nejčastější změnou počtu leukocytů, přičemž poznání příčiny nebývá většinou problémem. Za normálních okolností tvoří neutrofilní granulocyty 45–70 % leukocytů, za patologii je považován vzestup absolutního počtu nad hodnotu  $7 \times 10^9/l$ . Počet neutrofilů v periferní krvi je závislý na rovnováze tvorby v kostní dřeni, uložení v marginálním poolu a migraci do tkání. Funkcí neutrofilních granulocytů je zejména obrana organismu před infekcemi (zejména bakteriální a houbové) a reakce na poškození tkáně ve formě zánětů. Akcelerací tvorby granulocytů a jejich uvolněním z marginálních rezerv reaguje

organismus na různé inzulty (infekce, poškození tkání, zánět, stres a jiné). V organismu je tvorba a migrace neutrofilů regulována cytokiny, růstovými faktory (G-CSF a GM-CSF) a adhezivními molekulami (2, 8).

Většina případů neutrofilie je reaktivní, v důsledku působení fyziologických mechanismů (prozánětlivé cytokiny, CSF) v návaznosti na vyvolávající situaci (např. infekce, trauma, zánět). Leukocytóza podmíněnou počtem neutrofilních granulocytů je potřeba hodnotit s ohledem na klinický stav pacienta a pátrat po sekundární příčině, pokud není zjevná. Nejčastější příčiny reaktivní neutrofilie jsou různé typy zánětu a stavy spojené s vyplavením prozánětlivých cytokinů, jako infekce, poškození tkání, nádory, nebo také autoimunitní procesy. Z dalších příčin je možná neutrofilie například po tkáňové ischemii, krvácení, při metabolických dekompenzacích (např. ketoacidóza), při kortikoterapii, po aplikaci G-CSF u onkologicky léčených pacientů, po splenektomii a další (přehledně tabulka 2). Reaktivní elevace neutrofilních granulocytů jen zřídka přesáhne hodnotu přes  $30 \times 10^9/l$  a mívá přechodný ráz. Diferenciálně diagnostický přínos má i morfoloogické vyšetření leukocytů. U reaktivních příčin možno pozorovat v neutrofilech toxické azurofilné granule a při vyšetření na alkalickou fosfatázu bývají reaktivní neutrofilie silně pozitivní, na rozdíl od případů leukemie. Naopak u maligních příčin neutrofilie mohou být přítomny dysplastické změny granulocytů jako hypolobularizace jádra, abnormální shlukování chromatinu, hypogranulace cytoplazmy. Jako posun doleva označujeme zmožení nezralých granulocytů (tyček, metamyelocytů, myelocytů), které bývá přítomno v případě intenzivního zánětu a infekce, ale typicky i u chronické myeloidní leukemie. Reaktivní leukocytóza extrémních hodnot s posunem doleva se nazývá také leukemoidní reakcí (1, 2, 8).

Na druhé straně, zvýšení počtu neutrofilních granulocytů může být také podmíněno myeloproliferativním onemocněním, kdy dochází k nezávislé a nadměrné proliferaci klonu myeloidní kmenové buňky. Tyto nemoci mají původ v alteraci genů (mutace nebo translokace) pro klíčové proteiny signálních drah spouštějících proliferaci klonu myeloidních buněk. V případě chronické myeloidní leukemie (CML) typicky nacházíme translokaci t(9;22) s vytvořením Filadelfského chromozomu (PH) a vznikem fúzního genu BCR-ABL. V případě ostatních myeloproliferativních nemocí zejména mutace Janusovy kinázy JAK2. Na myeloproliferativní onemocnění je třeba pomýšlet v případě extrémních hodnot granulocytů nad  $30 \times 10^9/l$ , chybění vysvětlující příčiny reaktivní elevace granulocytů nebo dlouhodobém přetrvávání patologických hodnot při kontrolách krevního obrazu. V krevním obraze může být

**Tab. 2.** Příčiny leukocytózy podmíněné neutrofilními granulocyty

Reaktivní a sekundární příčiny	Hematoonkologické příčiny
Infekce	Chronická myeloidní leukemie
Trauma	PH negativní myeloproliferace
Recentní infarkt nebo tkáňová ischemie	Chronická myelomonocytární leukemie
Metabolická dekompenzace – ketoacidóza	
Nádorové onemocnění – paraneoplasticky	
Autoimunitní zánět	
Kortikoidy	
Stav po splenektomii	
Stres	
Kouření	