

populaci pacientů. V krevním obrazu je perzistentní monocytóza (nad $1 \times 10^9/l$, nad 10 %), přítomnost anemie a/nebo trombocytopenie, známky dysplazie v jedné nebo více řadách při vyšetření kostní dřeně a počet myeloidních blastů do 20 %. Pro diagnózu je potřeba vyloučit jiné myeloproliferativní nemoci, zejména CML (negativní vyšetření fúzního genu BCR-ABL) (10). Z hematologických malignit může být dále přítomna monocytóza při některých podtypech akutní myeloidní leukemie, juvenilní myelomonocytární leukemii a někdy i v případě CML nebo PH negativních myeloproliferací. V praxi je potřeba monocytózu ověřovat mikroskopickým vyšetřením nátěrů krve. Při vyšetření automatickým přístrojem může docházet k zařazení blastických elementů pod monocyty, přičemž se může jednat o akutní leukemii (1, 7).

Lymfocytóza je definována počtem lymfocytů nad $4 \times 10^9/l$ v dospělé populaci. V rámci došetření v anamnéze pátráme po možných příčinách reaktivní lymfocytózy, jako recentně prodělaná virová infekce, mononukleóza, pertuse, očkování, známé autoimunitní onemocnění a podobně. Reaktivní lymfocytóza jen málokdy přesáhne počtu $30 \times 10^9/l$ a má přechodný charakter. Dále se soustředíme na případné známky lymfoproliferativního onemocnění jako B symptomy (horečka nezpůsobená infekcí, noční pocení, hubnutí), přítomnost lymfadenopatie, splenomegalie, v případě T-lymfoproliferací kožní změny a infiltrace. Důležitou informaci pro diferenciální diagnostiku lymfocytózy nám poskytne morfologické vyšetření krevního obrazu. Lymfocytóza může mít monomorfní nebo polymorfní charakter. V případě monomorfní populace je podezření na lymfoproliferativní onemocnění, kdyžto reaktivní lymfocytóza má spíše polymorfní charakter. V případě monomorfní lymfocytózy dále v rámci morfologického vyšetření zkoumáme velikost a tvar lymfocytů, tvar jádra, přítomnost jaderka, granulace a zbarvení cytoplazmy. Klíčové v rámci diferenciální diagnostiky je vyšetření průtokovou flowcytometrií, která nám v případě maligní lymfoproliferace potvrdí klonální charakter populace lymfocytů a určí podtyp zmnožených lymfocytů. Pro chronickou lymfocytární leukemii a některé další lymfoproliferace je imunofenotypizace také diagnostická (1, 2).

Nejčastější leukémií dospělého věku je chronická lymfocytární leukemie (CLL). Typická je monomorfní lymfocytóza s malými lymfocyty s okrouhlým jádrem, ale mohou být přítomny i prolymfocyty (do 55 %). Počty lymfocytů pro stanovení diagnózy přesahují $5 \times 10^9/l$ a často dosahují extrémních počtů přes $200 \times 10^9/l$. Buňky jsou však drobné a uzpůsobené cirkulaci (na rozdíl od blastů akutní leukemie), nebývají tedy známky leukostázy. Nemoc má chronický charakter a v počátečních stadiích většinou asymptomatický průběh, velká část pacientů je s CLL diagnostikována náhodným nálezem lymfocytózy při odběrech krevního obrazu z jiného důvodu. Mimo lymfocytózu mohou mít pacienti různě objemnou lymfadenopatii, splenomegalii a v pokročilých stadiích anemii a trombocytopenii. Přítomny někdy bývají i B symptomy a mohou se objevit i autoimunitní fenomény, zejména imunitní hemolytická anemie nebo imunitní trombocytopenie. Diagnóza se potvrdí flowcytometrickým vyšetřením s nálezem typického imunofenotypu s koexpresí znaků CD5, CD19, CD23. V případě, že dominuje lymfadenopatie bez lymfocytózy a diagnóza se prokáže

histologickým vyšetřením, je nemoc označována jako lymfom z malých lymfocytů (SLL) (12).

Ostatní lymfoproliferace mívají většinou odlišný morfologický charakter lymfocytů a mají jiný imunofenotyp než CLL.

Z lymfomů se nejčastěji projevuje lymfocytózou mantle cell lymfom, buňky bývají větší než CLL a mívají členitější nebo naštípnuté jádro. Folikulární lymfom a jiné indolentní B lymfomy bývají leukemizované jen zřídka. Agresivní leukemizované lymfomy jako Burkittův lymfom nebo difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) mají charakter větších buněk až blastického vzhledu, klinické příznaky pacientů jsou závažné a rychle progredující (lymfadenopatie, B symptomy, orgánové infiltrace, CNS postižení) a pacienti vyžadují akutně došetření a léčbu. Patologickou lymfocytózu můžeme nacházet i u T-lymfomů a Sézaryho syndromu. V případě nálezu buněk lymfomu v periferní krvi dle flowcytometrie je v rámci došetření a stanovení přesné diagnózy lymfomu standardně potřeba pátrat po patologické lymfadenopatii, klinicky a pomocí zobrazovacích metod (ideálně vyšetření PET/CT), s následným histologickým vyšetřením lymfatické uzliny (je-li přítomna patologická lymfadenopatie) a též provedením trepanobiopsie s histologickým vyšetřením kostní dřeně (3).

Ze vzácných lymfoproliferací se významnou lymfocytózou projevuje prolymfocytární leukemie (PLL), která může být B-buněčná nebo T-buněčná. B-PLL je definována přítomností přes 55 % prolymfocytů v periferní krvi s odpovídajícím B-buněčným imunofenotypem. Morfologicky jsou prolymfocyty asi 2x větší než lymfocyty, mají kulaté jádro se středně kondenzovaným chromatinem s přítomným jadérkem a neobjemnou cytoplazmou. U většiny případů nacházíme významné změny karyotypu s aberacemi zahrnujícími MYC onkogen a delece genu TP53. Nemoc má agresivní průběh a nepříznivou prognózu. T-PLL je vzácná nemoc projevující se leukocytózou, postižením sleziny, uzlin a často kožní infiltrací. Diagnostika je založena na kombinaci klinických vyšetření, hodnocení krevních nátěrů, vyšetření imunofenotypu, cytogenetiky a molekulární biologie (3). V periferní krvi můžeme dále prokázat atypické lymfocyty s výběžky cytoplazmy u vlasatobuněčné leukemie nebo splenického lymfomu z B-buněk marginální zóny (atypická/variantní vlasatobuněčná leukemie), většinou však nebývá absolutní zmnožení lymfocytů u těchto pacientů a typickými projevy jsou cytopenie, splenomegalie a infekční komplikace. Vlasatobuněčná leukemie je indolentní lymfoproliferací s příznivou prognózou, diagnostika je postavena na morfologickém vyšetření nátěru krve, typickém imunofenotypu a vyšetření mutace BRAF V600E. U variantní formy není přítomna mutace BRAF V600E, je mírně odlišný imunofenotyp a bývá častěji leukocytóza. Z dalších vzácných lymfoproliferací se mohou v periferní krvi nalézt například buňky leukemie z velkých granulárních lymfocytů (LGL) nebo buňky lymfoplazmocelulárního lymfomu (1, 3) (Přehled příčin lymfocytózy – tabulka 4).

Tab. 4. Příčiny lymfocytózy

Reaktivní a sekundární příčiny	Hematoonkologické příčiny
Virové infekce, pertuse Autoimunitní záněty Stav po vakcinaci	Chronická lymfocytární leukemie Leukemizované lymfomy Vzácné lymfoproliferace LGL leukemie