

## Leukopenie

Leukopenie je definována poklesem celkového počtu leukocytů pod  $4 \times 10^9/l$ . 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  $2 \times 10^9/l$  v kavkazské populaci (v africké populaci pod  $1,5 \times 10^9/l$ ). Oportunními infekcemi jsou výrazně ohroženi pacienti při hodnotách pod  $0,5 \times 10^9/l$ . Lymfopenie je definována hodnotami pod  $0,8 \times 10^9/l$  a taktéž se jedná o stav klinicky významné imunokompromitace pro pacienta. Odchytky 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 dřene může být způsobena primární (vrozenou) poruchou myelopoézy, nebo sekundárně, potlačením normální myelopoézy (např. infiltrace dřene hematologickou malignitou) (16).

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

samořejmě 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 či patologických lymfocytů může nasměrovat k diagnóze hematologické malignity, dysplastické rysy buněk k MDS, makrocytóza k deficitu vitamínu 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 dřene. Základem je mikroskopické hodnocení nátěrů z aspirace kostní dřene (myelogramu) s posouzením granulopoézy stran produkce, vyžrávání a přítomnosti dyplastických změn. Dále hodnotíme v myelogramu i změny v ostatních liniích a případné známky patologické infiltrace. Z aspirátu kostní dřene se dále provádí flowcytometrické, cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření dle indikace hematologa, v rámci došetření klonálních hematologických nemocí. Často je v rámci diagnostiky zapotřebí také histologické vyšetření kostní dřene provedením trepanobiopsie k posouzení struktury, celularity a poškození kostní dřene u některých diagnóz, nebo například v případě nemožnosti aspirovat kostní dřeň (suchá punkce) (2, 8, 16).

## 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 časně 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 celoxomové sekvenování (WES) a masivní paralelní sekvenování (MPS) (16, 17).

**Tab. 5.** Příčiny neutropenie

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