

Neutropenie se sekundární (získanou) poruchou myelopoézy.

Ve většině případů je postižena hematopoéza ve vícečetných vývojových liniích a pacienti se prezentují s pancytopenií. Z hematologických příčin bývá neutropenie nebo pancytopenie přítomna při infiltraci dřene akutní leukemií, lymfoproliferacemi (CLL, LGL, vlasatobuněčná leukemie, lymfomy, myelom), systémovou mastocytózou, nebo u myelofibrózy (3). 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 dřene. 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 dřene, diagnózu podpoří nebo upřesní průkaz klonálních cytogenetických abnormalit nebo mutací. (3, 19) 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 (18).

V klinické praxi bývá častá zejména iatrogenní neutropenie, v důsledku myelotoxicity léků, zejména cytostatik, některých cílených onkologických léků a cytostatiky 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 vícečetných krevních řadách byly pozorovány například po chloramfenikolu, solích zlata, thyreostatikách, nesteroidních antiflogistikách (indometacinu, acetaminofenu), tricyklických antidepresivech, phenothiazinech (2). Dalším možným mechanismem lékové toxicity způsobující neutropenii jsou imunoalergické, dávkově nezávislé reakce. Ty mohou být vyvolány teoreticky jakýmkoliv léčivem, popsány jsou například po sulfonamidech, betalaktamech, ticlopinech. Přerušování užívání léku vede k normalizaci počtu leukocytů (2). 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 vitamínu B12, se projevuje pancytopenií včetně neutropenie, s typickým nálezem makrocytů.

LITERATURA

1. Chabot-Richrds DS, George TI. Leukocytosis. *Int J Lab Hem.* 2014;36:279-288.
2. Hillman RS et al. *Hematology in clinical practice*, 5. edition, McGraw-Hill: 2010. ISBN 978-0-07-176653-1
3. Doubek M, Mayer J et al. Léčebné postupy v hematologii 2020. Doporučení ČHS ČLS JEP. ČLS JEP: 2020. ISBN 978-80-270-8240-7
4. Feriel J, Depasse F et al. How I investigate basophilia in daily practice. *Int J Lab Hematol.* 2020;42:237-245.
5. Larsen R.L., Savage N.M. How I investigate Eosinophilia. *Int J Lab Hem.* 2019;41:153-161.
6. Novotný J. Hypereozinofilie. *Transfuzie a hematologie dnes* 2021; 27(4):278-282.
7. Lynch DT et al. How I investigate monocytosis. *Int J Lab Hem.* 2018;40:107-114.
8. Stiene-Martin A. Nonmalignant Leukocyte Disorders. In: Rodak BF et al. *Hematology: Clinical Principles and Applications* (4th edn.). St. Louise. Elsevier: 2012. 408-426. ISBN 978-1-4377-0692-5

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 syndrom), 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 (2, 8). Benigní etnická neutropenie je klinicky asymptomatické snížení počtu neutrofilů u příslušníků některých etnik v Africe, Arabů, Židů a dalších, bez potřeby léčebné intervence (17).

Lymfopenie

Lymfopenie je definována hodnotami pod $0,8 \times 10^9/l$, podmíněna může být jak primárním vrozeným imunodeficitem, tak získanými příčinami. Lymfopenie vede k poruchám adaptivní imunity v buněčné i humorální složce. Pacienti jsou ohroženi širokým spektrem oportunních infekcí (například herpetickými viry) a těžkým průběhem běžných infekcí. Získané příčiny lymfopenie jsou nejčastěji iatrogenní, typicky léčba imunosupresivy, kortikoidy, onkologická léčba zejména lymfoproliferací (chemoterapie, anti CD protilátky, inhibitory B buněčné signalizace a další). Lymfopenii možno pozorovat i v případě některých akutních infekcí, například při těžkém průběhu infekce způsobné koronavirem SARS-CoV-19. Další příčinou může být infekce virem HIV. V přístupu k pacientovi je potřeba dříve zhodnotit případnou zjevnou příčinu jako imunosupresiva, kortikoidy, chemoterapie nebo akutní infekce. V případě dlouhodobého trvání lymfopenie dopátrat anamnézu stran rizikového chování s ohledem na HIV infekci, provést testování na HIV. V případě podezření na primární (vrozený) imunodeficit doplnit flowcytometrii s imunofenotypizací lymfocytů a vyšetření imunologem (8).

Závěr

Diferenciální diagnostika leukocytózy a leukopenie je častým úkolem lékaře napříč všemi specializacemi. Adekvátní zhodnocení stavu a rozhodnutí o dalším postupu je klíčové, s ohledem na možná závažná onemocnění skrytá za laboratorní hodnotou počtu leukocytů.

9. Guglielmelli P, Vannucchi AM. Current management strategies for polycythemia vera and essential thrombocythemia, *Blood Reviews* 2020; (42) 100714. ISSN 0268-960X. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100714>.
10. Patnaik, MM, Tefferi, A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95:97-115.
11. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2020; 95(6):691-709.
12. Smolej L, Špaček M, Pospíšilová Š et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie 2021. *Transfuzie a hematologie dnes* 2021;27(1):91-106.
13. Döhner H, Estey E et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-447.
14. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* 2017; (7), e577; doi:10.1038/bcj.2017.53