

Onemocnění bílé krevní řady

Lenka Vepřeková

Poruchy bílé krevní řady

- leukocyty - významná složka imunitního systému
 - **nespecif.:** neutrofily, eosinofily, monocyty, NK bb.
 - **specif.:** T a B lymfocyty
- **počet Leu i diferenciální rozpočet se mění s věkem !**
- *IT index:* < 0,1 - norma
0,1-0,2 - susp. sepse
> 0,2 - sepse
- poruchy - **nemaligní** - počet ↑ x ↓
 - porucha funkce
 - **maligní** - leukemie, myeloproliferace, MDS

Referenční meze leukocytů zdravé populace v závislosti na věku

Věk	WBC	Neutrofily		Lymfocyty		Monocyty		Eosinofily	
	meze	meze	%	meze	%	průměr	%	průměr	%
1. hod	9,0-30,0	6,0-26,0	61	2,0-11,0	31	1,1	6	0,4	2
1. týden	5,0-21,0	1,5-10,0	45	2,0-17,0	41	1,1	9	0,5	4
6 měsíců	6,0-17,5	1,0-8,5	32	4,0-13,5	61	0,6	5	0,3	3
2 roky	6,0-17,0	1,5-8,5	33	3,0-9,5	59	0,5	5	0,3	3
6 let	5,0-14,5	1,5-8,0	51	1,5-7,0	42	0,4	5	0,2	3
16 let	4,5-13,0	1,8-8,0	57	1,2-5,2	35	0,4	5	0,2	3

•(Nathan & Oski Hematology of Infancy Childhood)

Poruchy granulocytů (↑)

- **neutrofilie** - bakteriální infekce, systémová onemocnění (leukemoidní reakce)
 - metabolický rozvrat (acidosa)
 - krevní ztráty, trauma, stres
 - terapie kortikoidy
 - novorozenci, gravidita
 - fyzická námaha
- **eosinofilie** - parazitární a alergická onem.
 - iradiace, polyarteritis nodosa
- **basofilie** - lymfomy, myeloproliferace

Poruchy neutrofilů (↓)

Neutropenie u dětí - mírná $< 1,5 \cdot 10^9 / l$

- střední $< 1,0 \cdot 10^9 / l$

- těžká $< 0,5 \cdot 10^9 / l$

Vrozené neutropenie:

Kostmann. sy.: AR (AD), mutace genu pro elastázu neutrofilů ELA 2 → těžké bakteriální infekce

Schwachman. sy. AR: současně ↓ exogenní f-ce pankreatu → těžké bakteriální infekce, neprospívání

Cyklická neutropenie - 14-30 d. cykly ↓ granulocytů

Klin. obraz: těžké fatálně probíhající infekce

Lab. nález: agranulocytosa, zástava maturace gran. na úrovni myelocytů

Terapie: cíleně ATB, G-CSF, transplantace kostní dřeně

Získané neutropenie

Sekundární neutropenie – nejčastější, tranzitorní

Etiol.: virová onem., léky (ATB, antiepileptika, tyreostatika)

Terapie: 0, spont. uzdrava

Chronická benigní (primární) neutropenie

Max. výskyt: 6 měs . - 3 roky, v počátku vir. infek, roky trvající neutropenie – agranulocytosa

Klin.: bez výraznější alterace

Lab.: dřeň bpn. nebo porucha maturace na úrovni tyčí, při infektu ↑ neutrofilů, někdy + protilátky proti neutrofilům

Terapie: běžná léčba infektu, spont. uzdrava

Sekundární neutropenie při autoimunním onem.:

SLE, autoimuní thyreoiditis,..

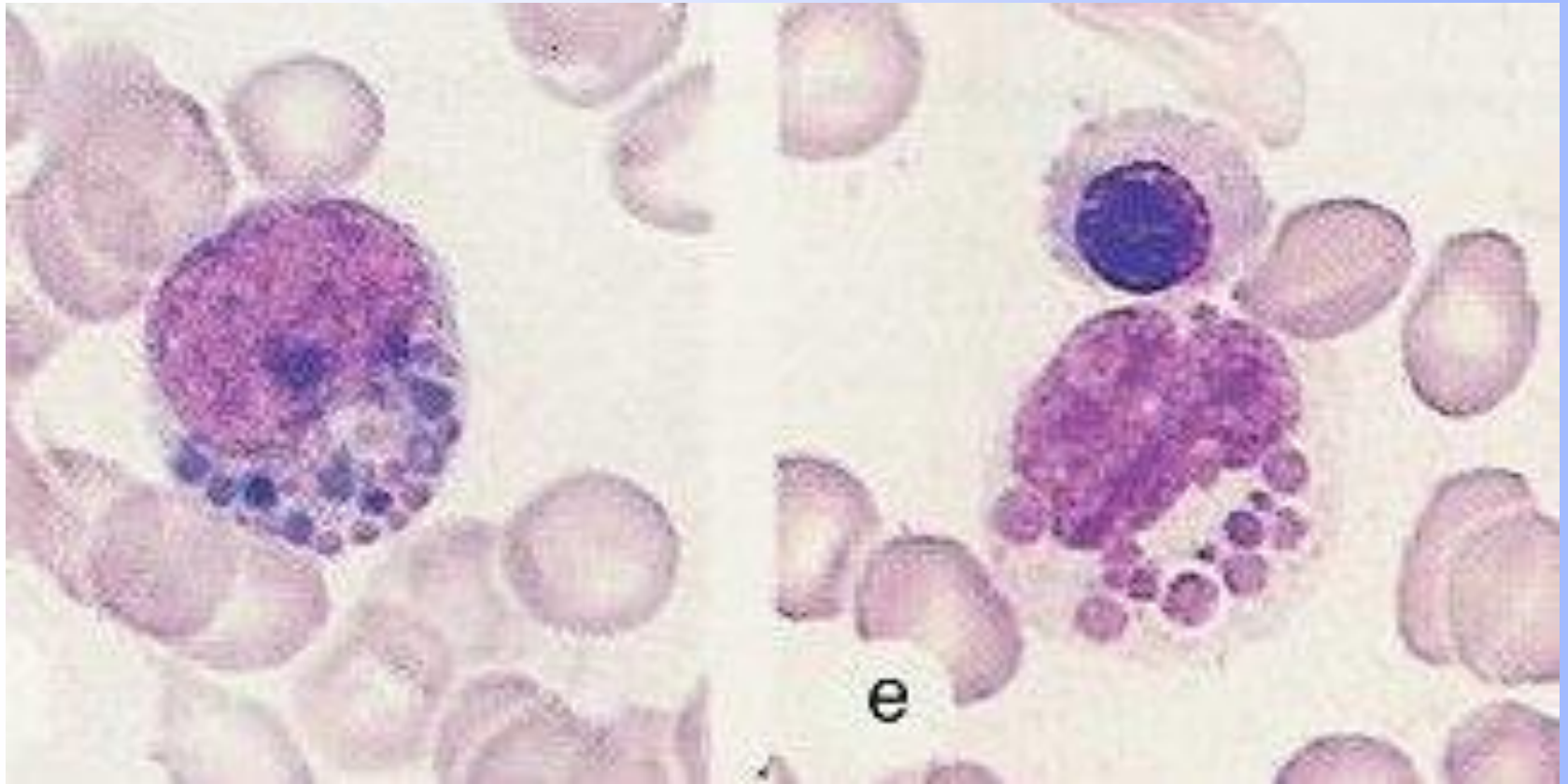
Porucha funkce granulocytů

- **adheze** : **LAD sy.** , AR, též porucha chemotaxe a fagocytosy
- **chemotaxe**: **Hyper IgE sy.** (= Jobův sy.): ↑ IgE, eozinofilie, generalisovaný ekzem, recidivující infekce
- **chemotaxe a baktericidie**: **Chédiak - Higashi sy.:** AR, abnormální lysozomy, parcial. okulokutánní albinismus, neurolog. symptom., recidiv. infekty
- **baktericidie**: **chronická granulomatosa - X vázané,** (AR), recidiv. bakteriální a mykotické infekce, abscesy, granulomy



Pelgerova - Huëtova anomálie, AD, hyposegmentace, bez poruchy funkce, bez klinického dopadu

Chédiak Higashi syndrom



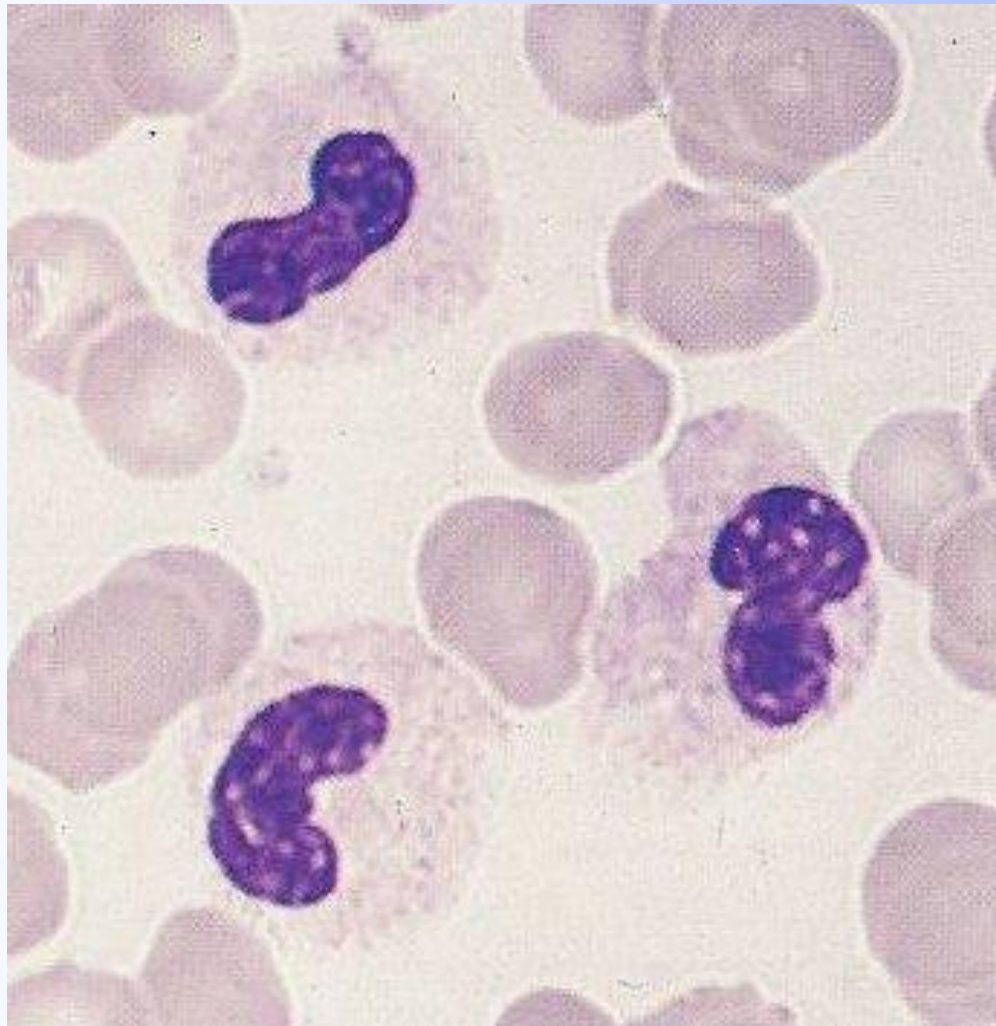
Porucha funkce granulocytů

- **adheze** : **LAD sy.** , AR, též porucha chemotaxe a fagocytosy
- **chemotaxe**: **Hyper IgE sy.** (= Jobův sy.): ↑ IgE, eozinofilie, generalisovaný ekzem, recidivující infekce
- **chemotaxe a baktericidie**: **Chédiak - Higashi sy.:** AR, abnormální lysozomy, parcial. okulokutánní albinismus, neurolog. symptom., recidiv. infekty
- **baktericidie**: **chronická granulomatosa - X vázané,** (AR), recidiv. bakteriální a mykotické infekce, abscesy, granulomy



Pelgerova - Huëtova anomálie, AD, hyposegmentace, bez poruchy funkce, bez klinického dopadu

Pelgerova Huětova anomálie



Lymfocytosa

- počet **lymfo** $> 7 \cdot 10^9 /l$, (u dosp. $> 4 \cdot 10^9 /l$)
- **etiolo.:** virové infekce - EBV, CMV, ADV, parvovirus B19, hepatitis.....

Infekční mononukleosa - 95% EBV

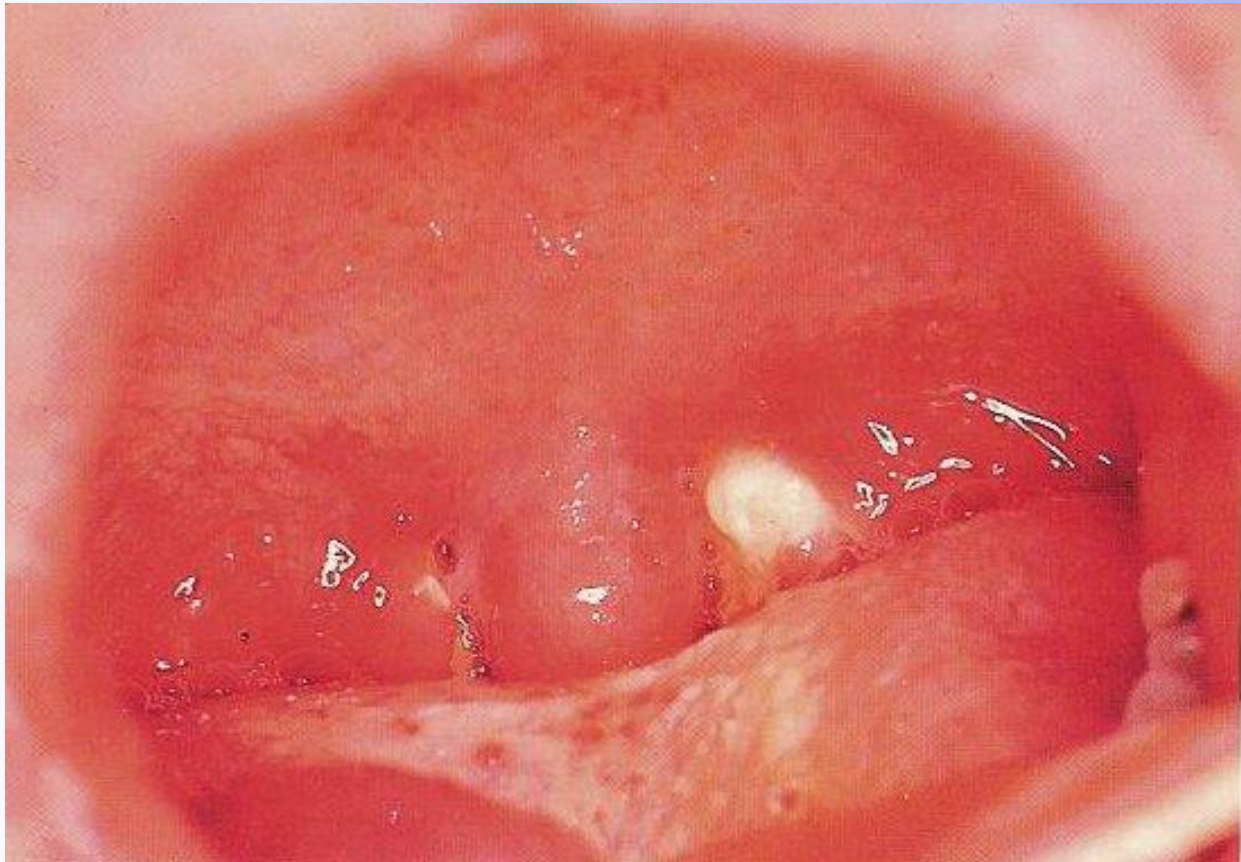
klin. : febrilie, únava, malátnost, bolest v krku, tonsilitis, enantém na patře, lymfadenitis, otok víček, hepatosplenomegalie, rash

lab.: - Leu \downarrow (N x \uparrow), neutropenie, monocytosa, (Tr \downarrow)
atypické lymfo (T CD8+), 10-14 d. nemoci
- \uparrow AST, ALT, bilirubinu
- sérolog. vyš.: VCA IgM+

dif. dg.: virosa jiné etiolo., β hemol. str. A, ALL

terapie: symptomatická, jaterní dieta, (kortikoidy)

Tonsilitis a enantem na patře při EBV infekci



Lymfocytosa

- počet **lymfo** $> 7 \cdot 10^9 /l$, (u dosp. $> 4 \cdot 10^9 /l$)
- **etiolo.:** virové infekce - EBV, CMV, ADV, parvovirus B19, hepatitis.....

Infekční mononukleosa - 95% EBV

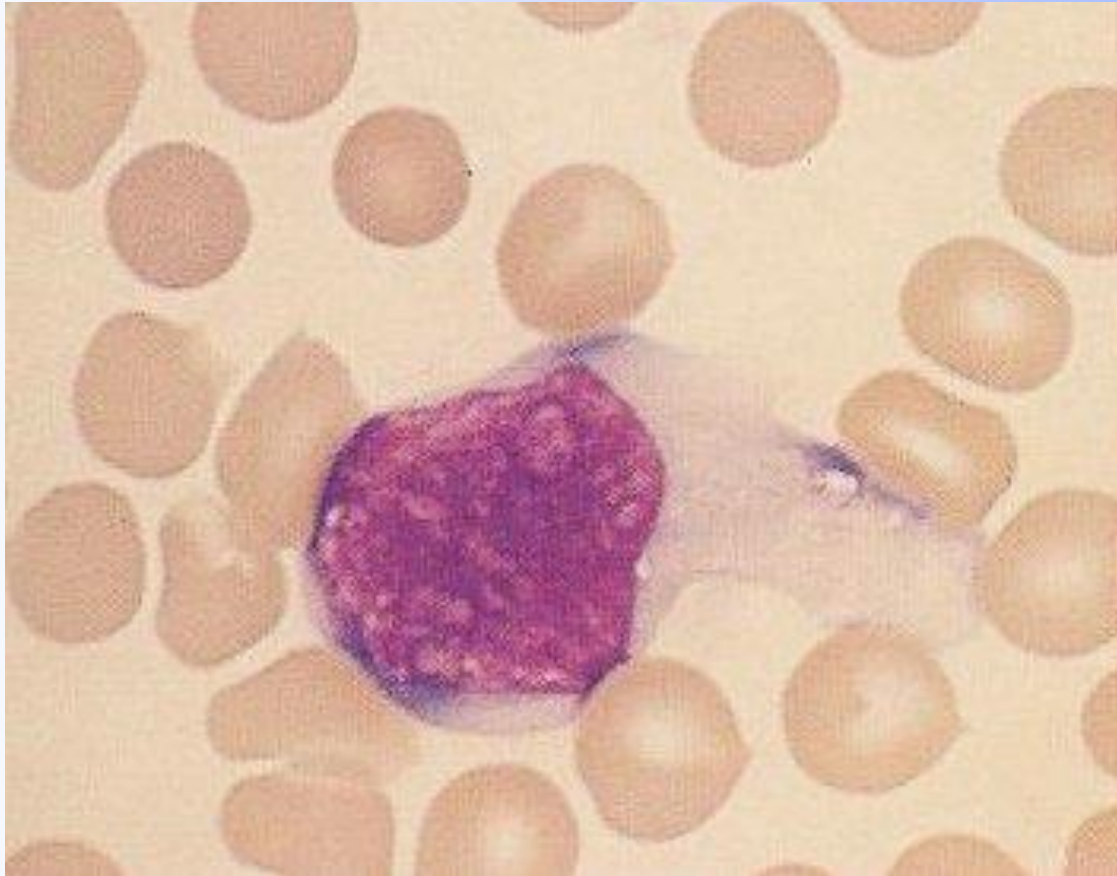
klin. : febrilie, únava, malátnost, bolest v krku, tonsilitis, enantém na patře, lymfadenitis, otok víček, hepatosplenomegalie, rash

lab.: - Leu \downarrow (N x \uparrow), neutropenie, monocytosa, (Tr \downarrow)
atypické lymfo (T CD8+), 10-14 d. nemoci
- \uparrow AST, ALT, bilirubinu
- sérolog. vyš.: VCA IgM+

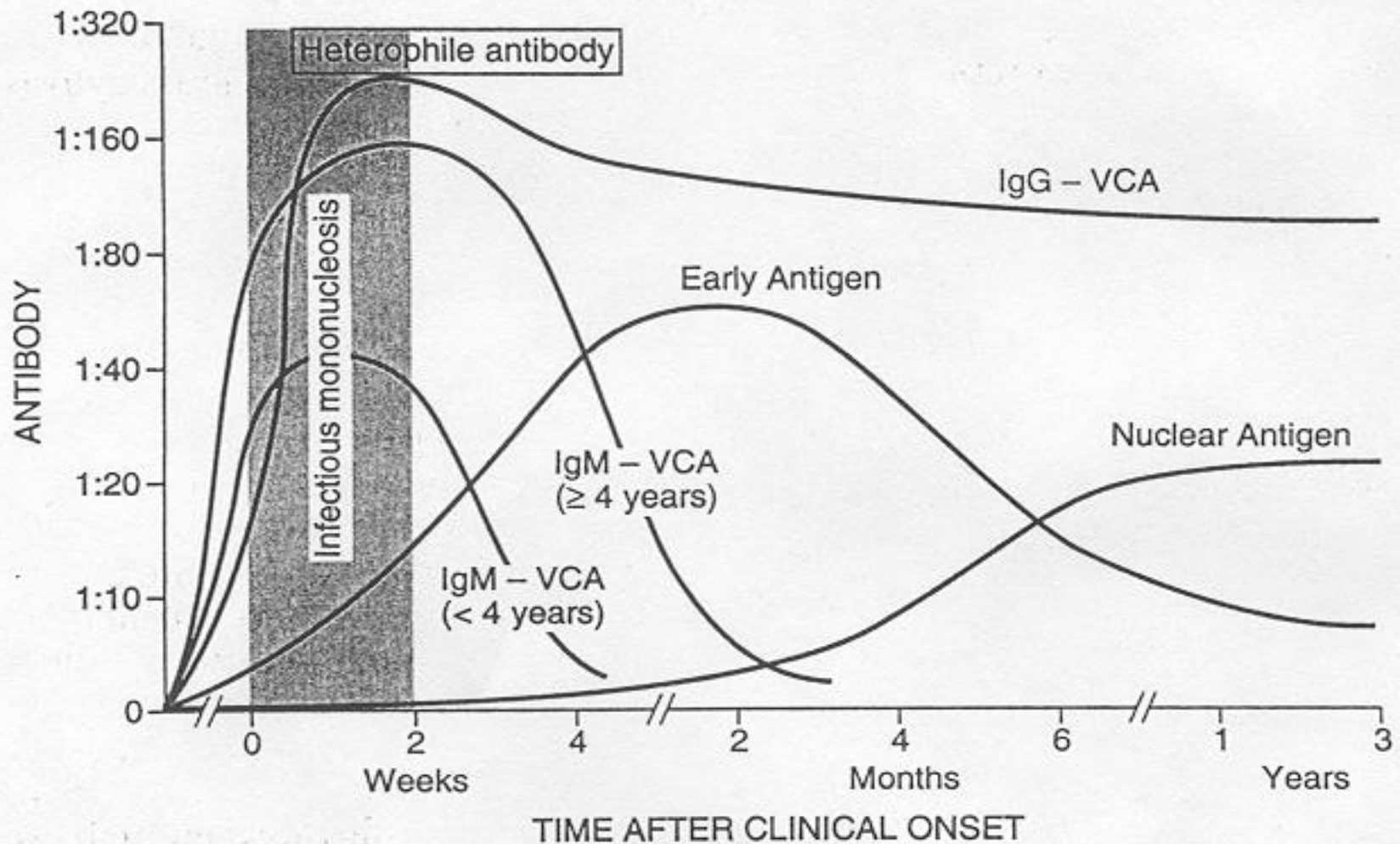
dif. dg.: virosa jiné etiolo., β hemol. str. A, ALL

terapie: symptomatická, jaterní dieta, (kortikoidy)

Atypický lymfocyt při EBV infekci



Specifické EBV protilátky



Lymfocytosa

- počet **lymfo** $> 7 \cdot 10^9 /l$, (u dosp. $> 4 \cdot 10^9 /l$)
- **etiolo.:** virové infekce - EBV, CMV, ADV, parvovirus B19, hepatitis.....

Infekční mononukleosa - 95% EBV

klin. : febrilie, únava, malátnost, bolest v krku, tonsilitis, enantém na patře, lymfadenitis, otok víček, hepatosplenomegalie, rash

lab.: - Leu \downarrow (N x \uparrow), neutropenie, monocytosa, (Tr \downarrow)
atypické lymfo (T CD8+), 10-14 d. nemoci
- \uparrow AST, ALT, bilirubinu
- sérolog. vyš.: VCA IgM+

dif. dg.: virosa jiné etiolo., β hemol. str. A, ALL

terapie: symptomatická, jaterní dieta, (kortikoidy)

Leukemie

- maligní klonální onemocnění hemopoetického aparátu
- nekontrolovaná proliferace prekursorů hemopoetických bb. se zástavou diferenciaci a apoptosy



- potlačení normální krvetvorby
- vyplavení blastů do periferního oběhu
- infiltrace orgánů

Etiologie leukemií

Ve fázi stále pokračujícího výzkumu

- exogenní f.: - onkogenní viry
 - ionisující záření
 - kancerogeny
- endogenní f.: - genetická dispozice
 - reparační schopnost DNA
 - prenatální somatická mutace (ALL a AML u M. Down u dětí předškolního věku,)
 - abnormální imunolog. odpověď
 - selhání apoptosy (mutace Fas receptoru)

Leukemie v dětském věku

- **nejčastější maligní onemocnění u dětí**
(25% všech malignit v dětském věku)
- výskyt 4-5 nových případů/ 100 tis./ rok
- z celkového počtu dětských leukemií:

ALL 80%

AML 10-15%

CML 2-3% (myeloproliferativní onem.)

(CLL 0%)

ALL u dětí

nejčastější typ dětské leukemie, z B lymfo 85%

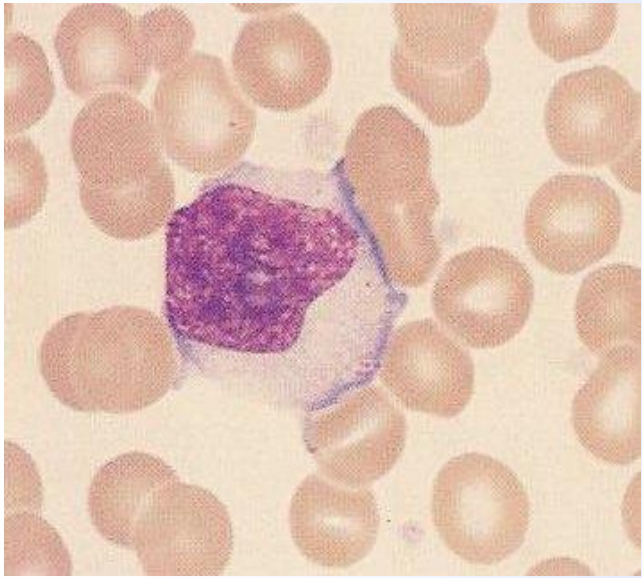
- vrchol výskytu: 2 - 5 l.
- nejlepší prognosa - remise u 99%, EFS téměř 80%, celkové přežití 85 -90%

laboratorní nález:

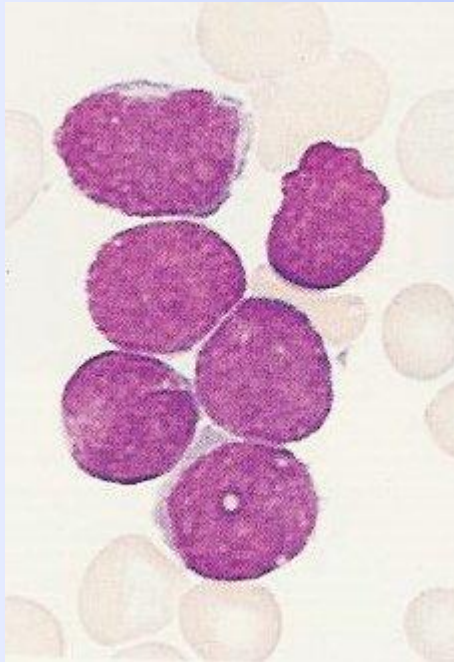
- Leu ↑, ↓, N, neutropenie, blasty v dif. rozpočtu (hiatus leukemicus), jejich absence však diagnosu **nevyklučuje** (iniciální fáze)
- ↓ Tr, normochromní anemie, retikulocytopenie
- > 30% blastů ve dřeni, většinou uniformní populace blastů (80-90%)

Součást vyš. protokolu průtoková cytometrie a cytogenetika

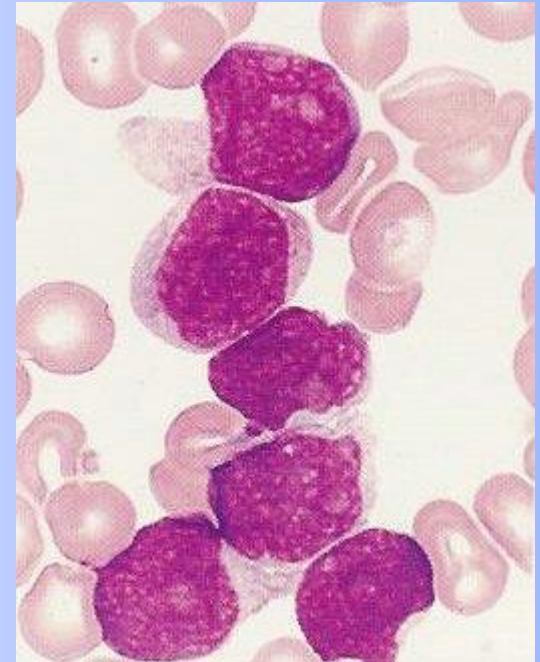
Lymfoblasty ve dřeni u ALL



ALL L₁



ALL L₂



ALL L₃

Klinické projevy leukemie

subjektivní známky:

- únava, nechutenství, zvracení, diplopie
- bolesti kostí, kloubů, břicha a hlavy

objektivní známky:

- **hepatosplenomegalie, lymfadenopatie**
krvácivé projevy, bledost,
- subfebrilie až febrilie, recidivující infekce
- vahový úbytek, rozšíření mediastina - T-ALL
(sy. horní duté žíly)

Extramedulární projevy

- **kostní a kloubní projevy - bolestivost + migrující otoky**, až u **1/3 ALL**, max. (80 %) na DK
 - **RTG změny:**
 - Vogt - Batyho proužky
 - osteoporóza
 - periostální aposice
 - osteolytická ložiska
 - patologické fraktury
- **CNS - difusní infiltrace:** ↑ intrakraniálního tlaku
zvracení, bolest hlavy, edém papily, diplopie,
 - **ložiskový nález:** hemiparézy, křeče, diabetes insip., mozečková symptomatologie
- **testes** - nebolestivé zvětšení jednoho/obou varlat

Diferenciální diagnostika I.

- **virová infekce (EBV, CMV...)**
 - febrilní stav, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie
 - **KO:** ↓ Leu, ↓ Tr, ↓ granulocytů, atypické lymfocyty !!
 - virolog. vyš. (IgM+), ↑ jaterní testy
- **ITP** - anamnéza infektu, bez celk. alterace,
 - petechie, hematomy, splenomegalie
 - ↓ Tr, Leu + dif. zcela v normě, (pozitivní protilátky proti Tr)

Diferenciální diagnostika - II.

- **JIA, systémová onemocnění pojiva**
 - bolest + otoky kloubů,
 - febrilní stav, hepatosplenomegalie
 - KO: ↑ Leu, mladší Leu, ↑ Tr (JIA)
↓ Leu, ↓ Tr (SLE)
 - ↑ FW, autoprotiátky (ANA, ds DNA)
- **aplastická anemie** - hepatosplenomegalie, febrilie, cytopenie v periférii i ve dřeni
- osteomyelitis - febrilie, ↑ FW, osteolytická ložiska
- AML, MDS, lymfom,...

Historie terapie ALL u dětí

poč. 60. let - ALL u dětí **100% smrtelné** onemocnění

1962- Memphis - 1. protokol, 90% remise, EFS 9%, >50% CNS relaps ⇒ ozařování CNS+ i.t. cytostatika - poč. 70. l. EFS 36%,

1970-Berlin „more is better“- za 64d. 8 cytostatik + i.t.+ CNS ozařování - EFS 55%, ale 10-15% toxická † (0 podpůrná T)

2. pol. 70. let BFM protokol, EFS 60%, CNS relaps 10% X
↓ kognitivních fcí +↑Tu CNS- 80. l. stratifikace dle rizika

90. l.- TKD, vysokodávkovaný MTX→ ↓ ozař., CNS relaps 3%, podpůrná terapie - ↓ toxická †

1986 - jednotná terap. ALL u dětí (v rámci BFM) **v ČR**,
EFS 1996-2002: 71,8%, v posl. letech přežití 85%,

V období 2011-2016 pětileté přežití u pacientů s ALL v ČR: 91,2%

Prognostická kritéria u ALL

lepší prognosu představují:

dobrá odpověď na Prednisonovou předfázi

B-prekurzorová ALL (cALL CD10 +, fúzní gen TEL/AML1)

hyperdiploidie (> 50 chromosomů)

Leu: < 50 (100). $10^9/l$

Věk: 1-9 let, (kojenci jen 50% přežití) , dívčí pohlaví

H+L: bpn. X mírně zvětšené

thymus: nezvětšen

CNS: bez infiltrace

Terapie ALL - I.

Terapie dle BFM protokolů, liší se dle rizika nemoci

- **indukce** → navození remise
 - „předfáze“ - Prednison 7 dní - s vyhodnocením odpovědi
 - následuje cytostatická i. v. a i. t. terapie (event. ozařování CNS), délka 2 měs.
 - **konsolidace** → minimalisace residuální nemoci: opět cytostatická i. v. a i. t. terapie, zakončeno „pozdní intenzifikací“, trvání 6 měs.
 - **udržovací terapie** - cytostatika p.o., celkem 2 roky
- V průběhu léčebného protokolu opak. vyšetření dřeně k vyhodnocení odpovědi na terapii

Terapie ALL - II.

- **podpůrná terapie :**
 - substituce krevních elementů
 - boj proti infekci - ATB, virostatika, antimykotika
 - prevence a terapie metabol. komplikací
 - psychologická péče,...
- **terapie relapsu :** BFM protokol pro relapsy 15-20% ALL, izolovaný nebo kombinovaný
- **transplantace:** při 2. relapsu (high risk při 1. relapsu)

V ČR je 8 center pro léčbu leukemií, z toho 2 pro léčbu HR pacientů

Nežádoucí účinky terapie

- **krátkodobé**

- hematologické - ↓ Ery, Leu, Tr, krvácení, trombózy splavů,..
- metabolické - ledvin (urátová nefropatie), steroidní DM, ↓ f-ce jater, kardiotoxicita
- infekční - bakteriální, virové, mykotické
- psychologické

- **dlouhodobé**

- zpomalení růstu, endokrinopatie - št. žláza..
- aseptické nekrózy dospívajících
- ↓ kognitivních f-cí - iradiaci CNS u malých dětí
- **sekundární malignity** - 2-3%

AML u dětí - I.

- výskyt 10%, ↑ riziko u Kostmann. sy., Fanconiho anemie, M. Down,...
- meridián věku 10 l., nejčastěji M 5, prognóza výrazně **horší** než u ALL - remise u 90%, EFS 50%, celkové přežití 60-65%

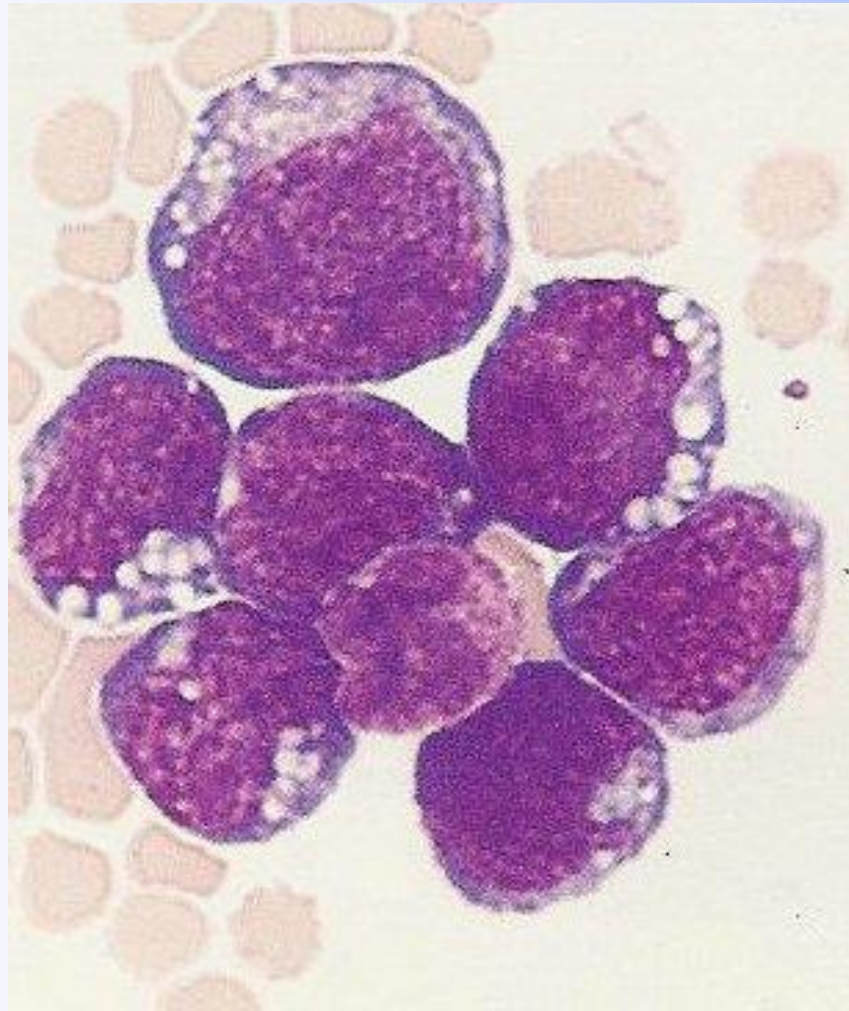
klinický obraz:

- únava, bledost, krvácivé projevy
- ↑ H+L (M5), hypertrofie a ulcerace gingiv
- uzliny méně ↑, infiltrace kůže, chloróm orbity

laboratorní nálezy:

- ↑↑ Leu s četnými blasty, riziko leukostázy
- ↓Ery, ↓ Tr

Myeloblasty ve dřeni u AML



AML u dětí - II.

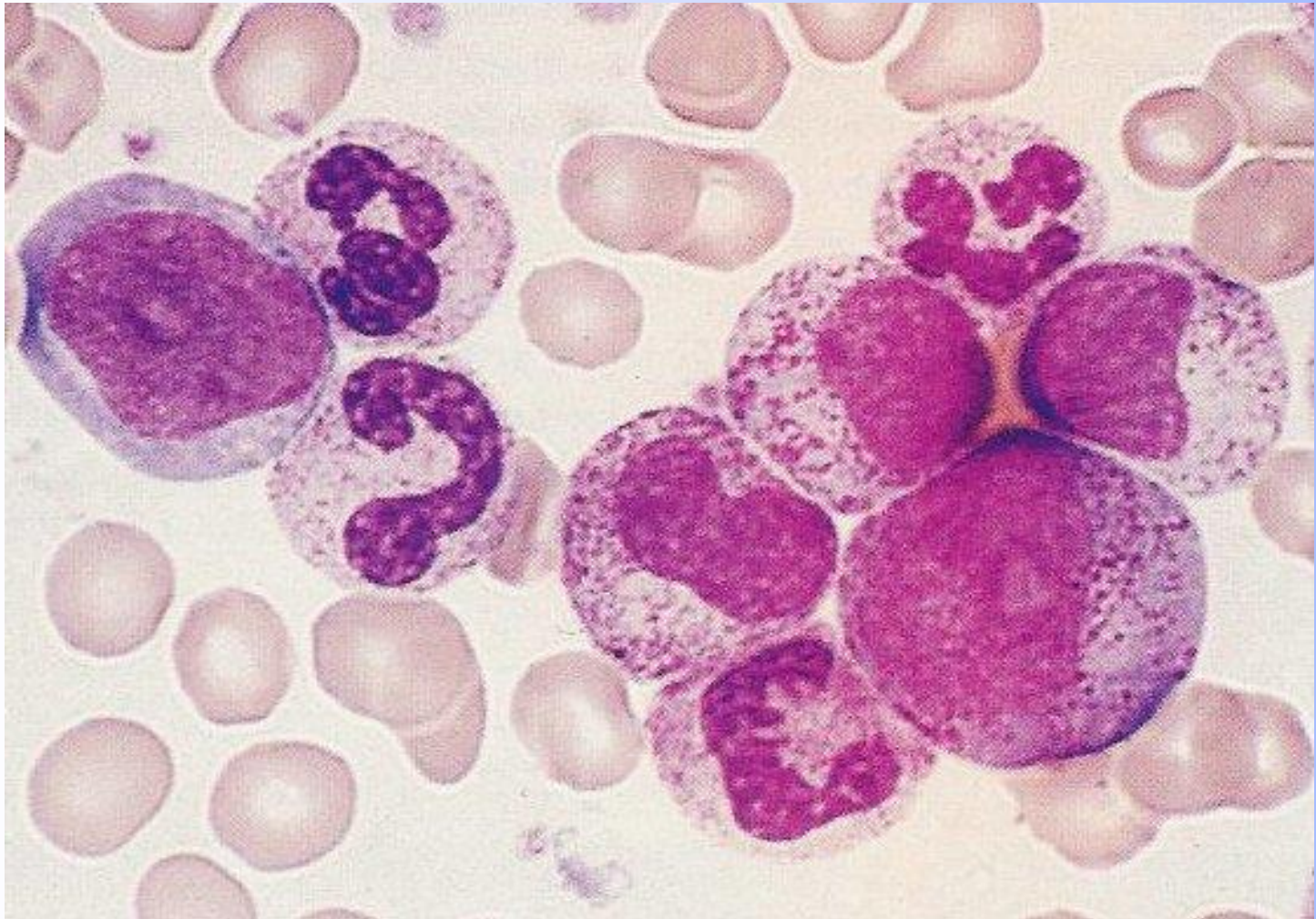
Terapie dle BFM protokolu:

- **indukce:** cytostatika i.v.+ profylaxe CNS
infiltrace - i.t. cytostatika, u M3 v kombinaci s ATRA-
metabolit retinolu, ↓ rizika krvácení do CNS
- **konsolidace + intenzifikace:** i.v. cytostatika
- **TKD:** u AML s ↑ rizikem v 1. remisi
ostatní AML po 1. relapsu
(šance na vyléčení po relapsu 30-40%)

CML u dětí - I.

- 2-3% dětských leukemií (v ČR cca 2 pacienti / rok), meridián věku 13 l.
- **klin. obraz:**
 - **chron. fáze:** cca 3 r., ↑↑ L, ↑↑ Leu, (v KO celá myelod. vývoj. řada, ↑eo a ↑ba), ↑ Tr, Ph+ (t 9,22) → **akcelerace:** zhoršení stavu, ↑ T, organomegalie →
 - **blastický zvrát** - ↑ Leu, ↓ Tr, ↑ baso, ↑blastů (70% myeloidních, 30% lymfoidních)

Nátěr periferní krve u CML



CML u dětí - I.

- 2-3% dětských leukemií (v ČR cca 2 pacienti / rok), meridián věku 13 l.
- **klin. obraz:**
 - **chron. fáze:** cca 3 r., ↑↑ L, ↑↑ Leu, (v KO celá myelod. vývoj. řada, ↑eo a ↑ba), ↑ Tr, Ph+ (t 9,22) → **akcelerace:** zhoršení stavu, ↑ T, organomegalie →
 - **blastický zvrát** - ↑ Leu, ↓ Tr, ↑ baso, ↑blastů (70% myeloidních, 30% lymfoidních)

CML u dětí - II.

Terapie:

- dříve : hydroxyurea, interferon α - jako udržovací terapie do TKD
- **nyní:** imatinib - inhibitor tyrosinkinázy → selektivní inhibice proliferace a indukce apoptosy u Bcr-Abl posit. buněčných linií)
- **TKD** u dětí stále významný podíl v terapii, u HLA identického sourozence do 6. měs. od dg.

pravděpodobnost přežití 5let 70%, pravděpodobnost relapsu 10%

nepříbuzeného dárce - do 12. měs. od diagnosy

Myelodysplastický syndrom u dětí

- **maligní klonální onemocnění** pluripotentní b.
- inefektivní hemopoesa +dysplastické změny→ periferní pancytopenie při hypercelul. dřeni +↑blastů 5-30% → přechod do AML, prognosa špatná (EFS 20%)
- 5-7% hematolog. malignit (3-8 dětí v ČR/r.)
- **klin. obr.:** recidiv. infekty, únava, dušnost, neprosívání, krvácivé projevy
- **klasifikace:** RA, RAS, RAEB, RAEB-T,
- **predisponující dg.:** trisomie 21, 8, Fanconiho anemie vrozená agranulocytosy, neurofibromatosa, monosomie 7
- **T.:** dle stádia onemocnění: observace, imunosuprese, cytostatika, **transplantace kostní dřeně**

Transplantace

velká šance, ale ještě mnoho problémů: (GVHD: akutní 28%, chron.15%, relaps, ...)

HLA typisace: A ,B, DR, DQ.

Příprava: CYC, Busulfan, celotělové ozáření, dekontaminace

- **kostní dřeň** - alogenní, (syngenní)
 - autologní

nevýhoda: odběr v celkové anestezii, oslabení dárce

- **periferní kmenové bb.** – autologní transpl., solidní tumory i leukemie, nevýhoda: nutnost mobilizace
- **pupečnicková krev** - poprvé v r. 88 v Paříži, imunologická naivita nepotvrzena, možno podat méně bb.- větší schopnost množení, využití pro ↓ t.h.

Splenomegalie

- **Infekce**
 - Virové - EBV, CMV, HSV
 - Bakteriální - salmonela, brucelóza
 - Parazitární - leishmanióza, malárie
- **Hemolytické anemie** - heredit. sférocytóza, enzymopatie, AIHA
- **Zánětlivý proces** - JIA, SLE, sakroidóza
- **Kardiovaskulární příčina** - pravostranné srd. selhání, trombóza portálního řečiště, jaterní cirhóza
- **Maligní onemocnění** - leukemie, MDS, lymfomy
- **Metabolická onemocnění** - M. Gaucher, Nieman-Pick, mukopolysacharidóza, gangliosidóza
- **Amyloidóza**