

Neutropenie u dětí

Neutropenie je definována jako pokles absolutního počtu neutrofilů: celkový počet leukocytů \times (% neutrofilů + tyčí) > než 2 standardní odchylky od průměrné hodnoty pro věk. Z klinického hlediska rozlišujeme mírnou neutropenii (absolutní počet neutrofilů 1000–1500/ μ l), středně těžkou (500–1000/ μ l) a těžkou (< 500/ μ l). U dětí ve věku 14 dnů až 1 rok jsou hraniční hodnoty nižší (1000/ μ l je dolní hranice normy).^[1]

Neutropenie je u dětí obvyklým nálezem. Etiologie:

- infekční – přechodná neutropenie během virové či bakteriální infekce
- onkologická
- autoimunitní
- hereditární

Proliferace a zrání neutrofilních granulocytů

- odehrává se v kostní dřeni, trvá 8–14 dní

1. **proliferace** (mitotická fáze): *myeloblasty* → *promyelocyty* → *myelocyty* →
2. **maturace** (postmitotická fáze): → *metamyelocyty* → *tyče* (oboje schopny fagocytózy)

Zralé neutrofilní granulocyty jsou neustále uvolňovány do periferní krve ($1-2 \times 10^9$ buněk/kg/den). V krvi mají životnost 6–8 hodin, ve tkáních 1–2 dny. Polymorfonukleáry v krvi jsou zčásti cirkulující a zčásti marginální (ty adherují pomocí integrinových molekul k cévnímu endotelu).

Zrychlené vyplavování neutrofilních granulocytů z kostní dřene do cirkulace (leukocytóza – neutrofilii) vyvolávají: adrenalin a noradrenalin, fragmenty komplementu (C3e, C3d), stresové hormony a infekce. Zánět (endotoxin) stimuluje i G-CSF (granulocytární kolonie stimulující faktor), který prodlužuje životnost a funkci neutrofilů.^[1]

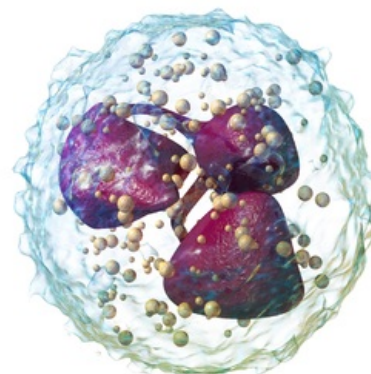
Úloha neutrofilních granulocytů

Neutrofilní granulocyty (mikrofágy, polymorfonukleáry, neutrofilie) hrají ústřední úlohu v zánětlivé reakci. Zrají v kostní dřeni, odkud jsou uvolňovány do krve a tkání, kde plní první obranu linii hostitele. Vstupují do krve bez schopnosti návratu do kostní dřene. Neutrofilní granulocyty mají schopnost rozeznat cizorodý materiál, migrovat přes cévní stěnu do místa zánětu, pohltit, usmrтит rozložit, nebo jinak zpracovat fagocytovaný obsah. V průběhu bakteriálního zánětu tvoří převážnou část všech leukocytů (leukocytóza). Aktivované neutrofilie ve tkáních produkují chemotaktické faktory pro monocyty a lymfocyty, čímž zajišťují vstup těchto buněk do místa zánětu, kde vyvolají specifickou imunitní odpověď.

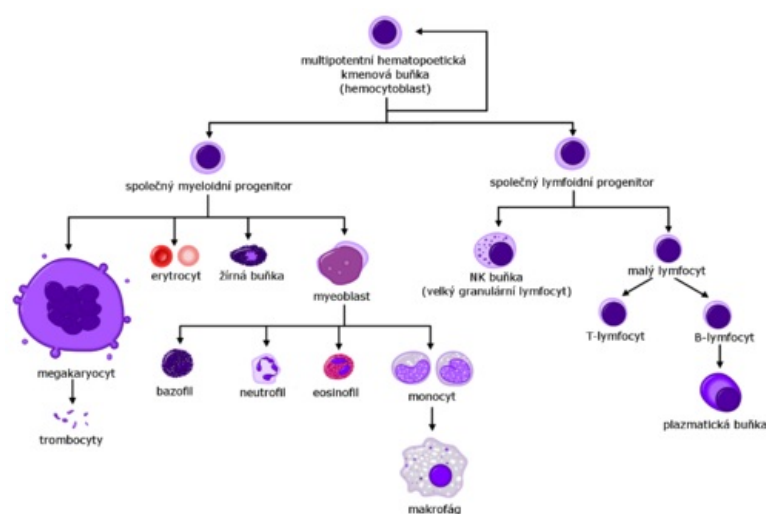
Posun doleva neboli *nadměrné množství nezralých forem neutrofilů v periferní krvi* obvykle provází neutrofilní leukocytózu. Těžkou bakteriální infekci provází také **morfologické změny neutrofilů** – přítomnost toxických granulací, Döhleho tělísek a vakuolizace. Například salmonelóza a brucelóza jsou charakterizovány vysokou leukocytózou a posunem doleva (až 60 %), které mají takřka diagnostický význam. Neutrofilie naopak nebývá u virových infekcí. Systémové infekce způsobené plísňemi, protozoa, rickettsiemi či spirochetami mohou být provázané neutrofilii.

V počáteční fázi zánětu může být přechodná neutropenie v důsledku přesunu periferních neutrofilů do marginální části. V prvním dnu zánětu se vyplavují převážně vyzrálší formy granulocytů (tyče a metamyelocyty), při septickém průběhu někdy i myelocyty a myeloblasty.

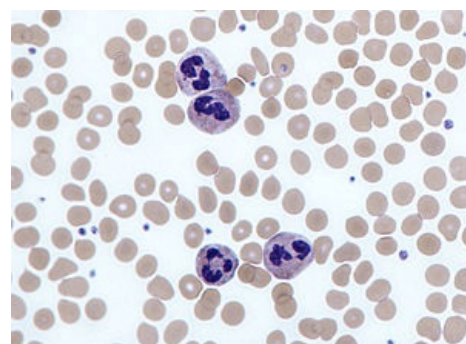
Při déletrvající infekci dochází k neutropenii v důsledku vyčerpání většiny dřevých zásob neutrofilů. (Tento jev může být mylně považován za ústup zánětu, proto pozor když ji provází výrazný posun doleva!)^[1]



Neutrofilní granulocyt.



Hematopoéza.



Neutrofilie mezi erythrocyty.

Klinické projevy neutropenie

- infekce sliznic (aftózní vředy, postižení periodontu)
- infekce kůže (vředy, abscesy, furunkuly, prodloužené hojení ran)
- lymfadenopatie
- perineální a perirektální záněty
- záněty středního ucha, bakteriální a mykotické pneumonie
- prolongované těžké neutropenie → život ohrožující infekce GIT a plic
- nejčastější původci infekcí: *Staphylococcus aureus*, gram-negativní bakterie (*Pseudomonas aeruginosa*)
- NENÍ zvýšené riziko parazitárních a virových infekcí^[1]
- **⚠ U pacientů s neutropenií chybí běžná reakce organismu na infekci - chybí horečka, tvorba hnisu, pyurie při infekci močových cest, granulocytární pleocytóza při meningitidě,...**^[2]

Příčiny neutropenie

- vrozené (vzácné; léčba G-CSF či transplantací kostní dřeně), získané (nejčastější) a iatrogenní.

Získané

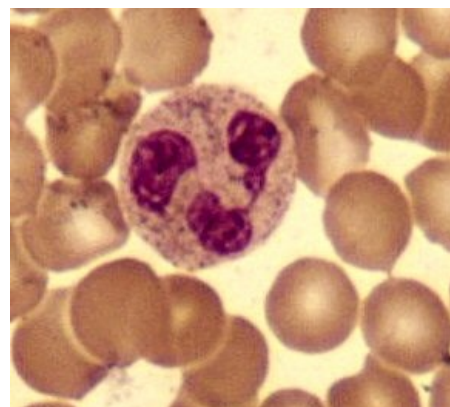
- infekční
- neutropenie při hypersplenismu (retikuloendoteliální sekvestrace)
- autoimunitní (novorozenecká aloimunitní neutropenie, SLE, Feltyho syndrom)
- neutropenie zapříčiněná infiltrací kostní dřeně (leukemie, neuroblastom)

Iatrogenní

- neutropenie při imunosupresivní léčbě, cytotoxické léčbě a radioterapii
- léky indukovaná agranulocytóza (neutropenie): kyselina acetylsalicylová, indometacin, ibuprofen; chlorpromazin, klopazin, diazepam, imipramin, risperidon; karbamazepin, fenytoin, kyselina valproová; karbimazol; amiodaron, kaptopril, digoxin, furosemid, hydralazin, thiazidová diuretika, acyclovir, cefalosporiny, klindamycin, gentamicin, linkomycin, makrolidy, metronidazol, peniciliny, glukokortikoidy, mesalazin, sulfasalazin, omeprazol a další

Vrozené

- *onemocnění postihující všechny linie:*
 - aplastická anémie, amegakaryocytární trombocytopenie,
 - **Shwachmanův-Diamondův syndrom** (KO: exokrinní insuficience pankreatu, nízká postava, metafyzární dysplazie, dřevěné selhání, riziko leukémie),
 - Fanconiho anémie (KO: dysplastické palce, pancytopenie, další anomálie),
 - dyskeratosis congenita (změny na nehtech, kůži a dentici)
- *choroby s porušeným vývojem erytrocytů:*
 - Diamondova-Blackfanova anémie (porucha erytropoézy, anomálie kraniofaciální a palce)
- *choroby s porušeným vývojem neutrofilů:*
 - **těžká vrozená neutropenie (Kostmannův syndrom)** – AR dědičná těžká neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$), vysoký blok ve vyžívání prekurzorů granulopoézy v kostní dřeni na úrovni promyelocyt-myelocyt, opakované těžce probíhající bakteriální infekce, již v prvních dnech života infekce kůže, pupečníku a stomatitida (*St. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), léčba rekombinantními růstovými faktory granulopoézy (G-CSF), event. transplantace kostní dřeně;
 - **cyklická neutropenie** – (AD dědičná či sporadická) cyklicky se opakující porucha dělení kmenových buněk v kostní dřeni, manifestace ve věku kolem 10 let, v intervalech cca 20 dní se objevuje neutropenie s horečkou a ulceracemi ústní sliznice, ev. abscesy, osteomyelitida a sepse, léčba infekcí antibiotiky, prognóza dobrá;^[3]
 - glykogenóza Ib – střežení glykogenu v játrech, intolerance hladovění, hypoglykemické epizody, zvýšená hladina laktátu, kolitida, neutropenie,
 - Barthův syndrom – X-vázaný syndrom, dilatační kardiomyopatie s endomyokardiální fibrózou, myopatií a neutropenií;^[4]
- *poruchy vezikulárního transportu:*
 - Chédiakův-Higashiho syndrom (defekt lyzozomálního štěpení; albinismus, dysfunkce NK a T-lymfocytů),
 - Griscelliho syndrom typ II, syndrom Heřmanského-Pudlákova typ II
- *choroby s porušeným vývojem megakaryocytů:*
 - TAR syndrom
- Wiskottův-Aldrichův syndrom (porušený vývoj lymfocytů a maturace monocytů, ekzém, imunodeficit a trombocytopenie),
- retikulární dysgeneze (AR dědičný SCID), cartilage-hair hypoplazie, neutropenie s agamaglobulinémií či dysgamaglobulinémií^[1]



Neutrofilní granulocyt (barvení May-Grünwald-Giemsa).

Vyšetření

- klinický obraz, anamnéza (V jakém věku mělo dítě první infekci? Jak časté jsou infekce? Jak jsou vážné? Má dítě poruchu růstu? Jaké má stolice? Pozitivní rodinná anamnéza? Medikamentózní léčba?)
- krevní obraz + diferenciál
- retikulocyty
- Coombsův test
- ANA, anti-dsDNA – SLE
- antineutrofilní protilátky
- IgG, IgA, IgM
- subtypy lymfocytů
- vyšetření kostní dřeně
- DNA analýza (specifické mutace)
- snížený trypsinogen v séru, zvýšený obsah tuku ve stolici – Shwachmanův-Diamondův syndrom^[1]

Odkazy

- Defekty buněčné imunity

Reference

1. MIHÁL, Vladimír. Neutropenie u dětí. *Pediatric pro praxi* [online]. 2010, roč. 11, s. 87-91, dostupné také z <<https://www.pediatricpropraxi.cz/>>. ISSN 1213-0494.
2. MUNTAU, Ania Carolina. *Pediatric*. 4. vydání. Praha : Grada, 2009. s. 251. ISBN 978-80-247-2525-3.
3. MUNTAU, Ania Carolina. *Pediatric*. 4. vydání. Praha : Grada, 2009. s. 251-252. ISBN 978-80-247-2525-3.
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127744/>