

**PRACA POGLĄDOWA – Review Article**

KAZIMIERZ SUŁEK, WALDEMAR SAWICKI

## **Podejście diagnostyczne do pacjenta z izolowaną leukopenią**

### **Diagnostic approach to patient with isolated leukopenia**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie  
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. K. Sułek

---

#### **STRESZCZENIE**

Diagnostykę leukopenii należy prowadzić etapami. Pierwszym z nich jest ustalenie odpowiedzialnej na nią linii komórkowej, drugim – czasu trwania oraz głębokości określonej cytopenii i próba określenia patogenezы, co ma znaczenie dla rokowania i postępowania. W przypadku obu cytopenii (granulocytopenii lub limfocytopenii) patogenezа obejmuje zaburzenia wytwarzania krwinek, przyspieszone niszczenie, niewłaściwe rozmieszczenie na obwodzie lub upośledzone uwalnianie ze szpiku. W diagnostyce granulocytopenii mogą być bardzo pomocne test hydrokortyzonowy i wysiłkowy. Diagnostyka limfocytopenii jest znacznie trudniejsza i powinna się sprowadzić do ustalenia, która subpopulacja limfocytów jest za nią odpowiedzialna oraz jakie skutki pociąga ona dla stanu odporności.

**SŁOWA KLUCZOWE:** Granulocytopenia – Limfocytopenia – Patogenezа – Diagnostyka

#### **SUMMARY**

The diagnostics of leukopenia should follow a systematic pathway. First step is analysis of the lineage responsible for decrease of total WBC, next step is history of the abnormality and determination of pathogenesis. In both cytopenias (granulocytopenia and lymphocytopenia) pathogenesis comprises impairment of production, accelerated peripheral consumption, improper peripheral distribution or insufficient release from bone marrow. For diagnostic purposes in case of granulocytopenia hydrocortisone test and exercise test can be very useful. Diagnostics of lymphocytopenia is much more difficult and should aim at establishing which subpopulation of lymphocytes is responsible and what are the clinical consequences of a decrease in the number of these cells.

**KEY WORDS:** Granulocytopenia – Lymphocytopenia – Pathogenesis – Diagnostics

Prawidłowe wartości liczby krwinek białych mieszczą się w zakresie 4–10 G/L. Jednak 5% populacji osób zdrowych ma wyniki nieco wyższe lub niższe. Dlatego wynik poniżej 4,0 g/L nie zawsze należy uznawać za nieprawidłowy. W każdym przypadku nieprawidłowej wartości liczby krwinek białych należy ocenić rozmaz krwi w mikroskopie w celu wykrycia potencjalnych przyczyn tego odchylenia. Stwierdzone przy tym badaniu zmiany mogą od razu ukierunkować dalsze kroki, bo badanie mikroskopowe umożliwia nie tylko ocenę krwinek białych ale również czerwonych oraz płytek krwi. Niniejsze opracowanie dotyczyć będzie głównie izolowanej leukopenii, która jest jednym z najczęstszych odchyień laboratoryjnych stwierdzanych w praktyce.

Na początku należy przypomnieć kilka istotnych faktów dotyczących homeostazy granulocytów. Różnicowanie komórek macierzystych w kierunku linii granulocytowej zachodzi pod wpływem skoordynowanej ekspresji kilku czynników transkrypcyjnych [1] (PU.1, CCAAT, C/EBP $\alpha$ , GFI-1). Proliferacja zaś odbywa się dzięki sygnałom zewnątrzkomórkowym w szczególności G-CSF. To wpływa również na dalsze przeznaczenie wielopotencjalnych progenitorów dla szeregu granulocytarnego, a także skraca czas „pobytu” na poszczególnych szczeblach dojrzewania [2]. Biologiczna rola G-CSF może się realizować dzięki obecności na powierzchni błony komórkowej receptorów dla niego. Podobnie jest z innymi cytokinami odgrywającymi rolę w produkcji granulocytów, jak GM-CSF, IL-3, IL-6 [3].

Granulopoeza ma miejsce pozanaczyniowo i dojrzałe komórki muszą przekroczyć barierę ściany zatok mikrokrążenia szpikowego, aby dostać się do krwi obwodowej. W trójwarstwowej strukturze ściany (śródbłonek, błona podstawna, warstwa komórek przydanki) można w mikroskopie elektronowym dostrzec okienka, przez które przechodzą niektóre dojrzałe granulocyty [4]. Reszta stanowi rezerwę, która może być uwalniana do krwi pod wpływem różnych czynników jak: toksyny bakteryjne, cytokiny, chemokiny, leukotrieny i mediatory zapalne [3]. Niektóre z tych czynników mają przeciwstawne działanie, np. beta-2 integryna zatrzymuje neutrofile w szpiku, a beta-1 integryna sprzyja ich uwalnianiu. Sugeruje się też na podstawie badań *in vitro*, że niektóre proteazy (elastaza neutrofilowa, MMP-9 oraz katepsyna) są w stanie rozbijać niektóre cząsteczki adhezyjne i w ten sposób sprzyjać przechodzeniu granulocytów do krwi [3].

Powyższe dane wskazują jak bardzo złożony jest proces homeostazy komórek układu granulocytarnego. Nawet same zaburzenia w jego regulacji na poziomie molekularnym mogą prowadzić do stanów zwiększenia lub zmniejszenia liczby tych komórek. Ryzyko jest jeszcze większe, jeśli uwzględnimy wpływy czynników zewnętrznych na te wzajemne powiązania albo bezpośrednio na komórki we krwi obwodowej. Dlatego też opracowanie niniejsze dotyczyć będzie rozstrzygnięć diagnostycznych jedynie na poziomie liczbowym a nie molekularnym.

Byłoby wskazane, gdyby postępowanie diagnostyczne w tych przypadkach było uporządkowane i uwzględniło pewne kroki, które pozwolą na szybsze wyjaśnienie przyczyny, albo przynajmniej patogenyzy i zapobiegną wzbudzeniu niepokoju pacjenta. Proponowana kolejność postępowania byłaby następująca [5]:

1-szy krok – ustalenie – która linia komórkowa jest przyczyną leukopenii:

1. granulocytowa czy limfocytowa; za klinicznie istotną granulocytopenię uznaje się ich wartości  $<1,5$  G/L, a dla limfocytów ta granica wynosi  $<1,0$  G/L; monocyty, nawet przy wyraźnym zmniejszeniu ich liczby nie mają zwykle wpływu na ogólną liczbę krwinek białych i nie bywają przyczyną leukopenii.

2-gi krok – jeśli u pacjenta stwierdza się granulocytopenię – ustalenie w toku wywiadu długotrwałości jej utrzymywania się; jeśli pacjent dysponuje wynikami badań wśród których są wartości granulocytopeniczne jak i mieszczące się w granicach powyżej 1,5 G/L a nawet ponad 2,0 G/L, to nie ma potrzeby weryfikacji wyniku; jeśli pacjent nie ma żadnego wyniku uprzednich badań i obecny rezultat jest wykryty przypadkowo, to należy wykonać kilka badań w odstępach 2–3 tyg. i następnie poddać je krytycznej interpretacji; warto pamiętać, iż za stanem przeplatających się wyników granulocytopenii i ich prawidłowej liczby najczęściej nie kryje się poważna choroba.

3-ci krok – próba rozważenia możliwej patogenyzy granulocytopenii spośród następujących: zaburzenia wytwarzania granulocytów, zwiększone niszczenie we krwi obwodowej, niewłaściwe ich rozmieszczenie we krwi i upośledzone uwalnianie ze szpiku.

### Zaburzenie wytwarzania granulocytów

W obrębie tego mechanizmu istnieje kilka grup przyczynowych [7]:

- wewnętrzny defekt granulocytów lub ich prekursorów obejmujący wrodzone zaburzenia, spotykane prawie wyłącznie u dzieci,
- dysgeneza siateczkowa (wynikająca z niewydolności komórek ukierunkowanych),
- neutropenia cykliczna (na tle mutacji genu elastazy granulocytów prowadzącej do zwiększonej apoptozy prokursorów neutrofilów),
- głęboka wrodzona granulocytopenia (zespół Kostmana) wynikająca z mutacji genu ELA2 (badanie szpiku wykazuje charakterystyczne zahamowanie dojrzewania na szczeblu mielocyta),
- myelokathexis i zespół WHIM (opryszczka, hipogammaglobulinemia, zakażenia i myelokathexia) rozwija się na tle mutacji genu kodującego receptor 4 chemokiny (CXCR4); charakteryzuje je hi-

perplazja granulocytów w szpiku ale ze zmianami degeneracyjnymi, wodniczkami w cytoplazmie i hipersegmentacją jąder,

- zespół Shwachmana-Diamonda uwarunkowany mutacją genu SBDS cechuje się kombinacją neutropenii (czasem z innymi cytopeniami) niewydolności trzustki i wadami szkieletu
- zespół albinizm-neutropenia na tle genu AO3B1
- łagodna rodzinna neutropenia,
- inne neutropenie wrodzone (niedokrwistość Fanconiego, dyskeratosis congenita),
- neutropenia spowodowana zewnętrznymi czynnikami obejmuje przypadki nabyte na tle różnych przyczyn [7, 8],
- stosowanie leków może prowadzić do neutropenii w wyniku bezpośredniego toksycznego działania na komórki prekursorowe w szpiku lub w wyniku zwiększonej obwodowej destrukcji;
- mechanizm toksyczny wiąże się z zaburzeniem syntezy białek, DNA; do tej grupy leków należą m.in. cytostatyki, fenotiazyna, leki przeciwtarczycowe;
- toksyczne uszkodzenie szpiku przejawia się zmniejszeniem puli komórek linii granulocytarnej (czasem i pozostałych linii), zwiększeniem odsetka młodszych postaci, obecnością ziarnistości toksycznych w cytoplazmie;
- zakażenia wirusowe lub bakteryjne – do neutropenii dochodzić może w wyniku uszkodzenia komórek prekursorowych,
- rzadką przyczyną zwłaszcza izolowanej neutropenii na tle zaburzeń wytwarzania może być:
- nacieczenie szpiku przez inne komórki (nowotworowe, spichrzeniowe, zwłóknienie, malarię),
- uszkodzenie szpiku przez lecznicze napromienianie,
- niedobory czynników potrzebnych do krwiotworzenia.

**Zwiększone niszczenie we krwi obwodowej może zachodzić wskutek [8, 10]:**

- splenomegalii na różnym tle,
- czynników immunologicznych,
  - związanych z lekami poprzez komórki cytotoksyczne, hapteny, powstawanie przeciwciał antyneutrofilowych,
  - choroby o podłożu autoimmunizacyjnym (głównie choroby tkanki łącznej, inne choroby autoimmunizacyjne),
  - izolowane neutropenie: autoimmunizacyjna neutropenia wieku dziecięcego, alloimmunizacyjna neutropenia noworodków, neutropenie związane z zaburzeniami odporności
- zakażeń: najczęściej są to zakażenia wirusowe (wszystkie najczęstsze wirusy oraz HIV) – neutropenia pojawia się już na samym początku infekcji i wynika ze zwiększonej marginalizacji, sekwestracji lub zwiększonego zużycia w toku walki z wirusami lub powstawania przeciwciał antyneutrofilowych;
- spośród zakażeń bakteryjnych najczęstszymi są zarazki: tyfusu, gruźlicy, brucelozy, riketsji, malarii; przyczyną neutropenii jest zużywanie się komórek w toku fagocytozy i wykorzystanie szpikowej rezerwy, a czasem szkodliwe działanie samych toksyn;
- w neutropenii na tle obwodowego niszczenia spotykamy różny obraz zależnie od czasu, jaki minął od ekspozycji na lek – od zupełnego zniknięcia komórek układu granulocytarnego poprzez etapy jego odradzania się (najpierw pojawiają się młode postacie).

**Niewłaściwe rozmieszczenie granulocytów na obwodzie [5, 8].**

Jest to bardzo często spotykana przyczyna granulocytopenii u osób uważających się za zdrowe. W tych przypadkach mamy do czynienia ze zwiększeniem tzw. puli marginalnej, czyli nasilonym przyleganiem granulocytów do ściany naczyń i zaleganiem ich w łożysku drobnych naczyń zwłaszcza włosowatych. To zjawisko może zależeć od czynników nerwowych – wegetatywnych lub jest uwarunkowane cytokinami (przyleganie granulocytów do śródbłonna indukowane przez np. infekcje). Zwiększoną marginalizację spotykamy też w splenomegalii (współistnieje w niej zwiększone niszczenie komórek).

Ten stan nazywamy pseudoneutropenią. Nie można go nazwać chorobą, bo w istocie liczba granulocytów jest prawidłowa, a zmniejszenie jej jest pozorne, gdyż wynika z faktu, że część granulocytów nie bierze udziału w krążeniu tylko zalega przy ścianie naczyń, ale może być w każdej chwili uruchomiona. Czynnikiem uruchamiającym pulę marginalną może być stres psychiczny, fizyczny, posiłek lub palenie papierosów. Pod ich wpływem na pewien czas liczba granulocytów wzrasta o co najmniej 50% w stosunku do wyjściowej i to uważamy za dowód zwiększonej marginalizacji tych komórek. Szpik prezentuje w tych przypadkach prawidłowy obraz.

#### **Upośledzone uwalnianie ze szpiku lub zwiększone przechodzenie granulocytów do puli tkankowej [3, 5].**

Upośledzone uwalnianie komórek ze szpiku jest stosunkowo słabo poznanym mechanizmem. Zwykle nie wiąże się z poważniejszymi konsekwencjami, ponieważ takie czynniki jak stres, obecność cytokin lub toksyn bakteryjnych są w stanie uruchomić pulę magazynową (rezerwową) granulocytów szpikowych. Izolowanej granulocytopenii towarzyszy obraz prawidłowego szpiku. Obecność wystarczającej puli magazynowej można wykazać testem hydrokortyzonowym, w którym dochodzi do wzrostu liczby granulocytów we krwi o co najmniej 2,5 tys./ul.

Zwiększone przechodzenie granulocytów do tkanek może być przyczyną obwodowej neutropenii, gdy pozanaczyniowo toczy się poważny proces infekcyjny (zapalny) zużywający granulocyty w stopniu przekraczającym możliwości kompensacyjne ustroju (pozyskiwania nowych komórek ze szpiku). W pewnym sensie patogeneza ta pokrywa się z przyspieszonym zużyciem granulocytów na obwodzie i spotykana jest głównie w zakażeniach bakteryjnych. W szpiku można spotkać wówczas obraz niedoboru dojrzałych granulocytów z obecnością w nich ziarnistości toksycznych (zahamowanie dojrzewania z przesunięciem w lewo – zwiększony odsetek młodych postaci).

W odniesieniu do izolowanej neutropenii niezbędne jest podkreślenie kilku faktów. Po pierwsze niezbędne jest ustalenie (lub choćby określenie prawdopodobieństwa) jej mechanizmu, ponieważ warunkuje on ryzyko związane ze stopniem neutropenii. W przypadku istnienia mechanizmu upośledzenia produkcji ryzyko infekcji jest ściśle związane z głębokością neutropenii. Przy zwiększonej marginalizacji lub upośledzonym uwalnianiu ze szpiku ryzyka takiego praktycznie nie ma. Również zwiększone obwodowe niszczenie, dopóki jest zachowana rezerwa szpikowa – nie niesie ze sobą ryzyka powikłań infekcyjnych.

4-ty krok – rozważenie co przemawia w konkretnym przypadku za określoną patogenezą. W tym celu niezbędne jest połączenie elementów wywiadu klinicznego i danych morfologicznych krwi i/lub szpiku.

#### **Za zaburzeniami wytwarzania przemawiać mogą:**

- stosunkowo niedługi wywiad granulocytopenii,
- fakt stosowania leków lub kontakt z czynnikami toksycznymi,
- przebyte choroby,
- wartość granulocytów ma tendencję niską lub stabilną (nie ma wyników z wyraźnie wahającą się ich liczbą),
- z wyjątkiem oddziaływania leków cytostatycznych – inne leki w większości przypadków powodują granulocytopenię przemijającą w ciągu maks. 3–4 tygodni po zaprzestaniu ich stosowania,
- granulocytopenia o mechanizmie idiosynkratycznym pojawia się nagle (do 7 dni od kontaktu z lekiem), towarzyszą jej objawy ogólne i bardzo szybko ustępuje po jego odstawieniu; przypadki głębokiej granulocytopenii, a zwłaszcza agranulocytozy przebiegają z reguły z burzliwymi objawami ogólnymi powikłaniami infekcyjnymi [13].

Prostym testem diagnostycznym, który może przemawiać za niezaburzonym wytwarzaniem granulocytów jest tzw. test hydrokortyzonowy. Wzrost liczby granulocytów o co najmniej 2,5 G/L w 3, 4 lub 5 godzin po podaniu dożylnie hydrokortyzonu w dawce 3 mg/kg w.c. świadczy o satysfakcjonującej rezerwie szpikowej granulocytów a tym samym o najpewniej prawidłowej ich produkcji [3, 11, 12].

**Nieprawidłowe rozmieszczenie granulocytów we krwi** jest chyba najczęściej występującym mechanizmem izolowanej neutropenii. Spotyka się go głównie u osób młodych bez dowodów istnienia somatycznej choroby, ale z cechami nerwicy wegetatywnej. Cechuje go zmienność liczby granulocytów w poszczególnych badaniach i obecność wśród nich również wyników prawidłowych.

**Przyspieszone niszczenie lub zużywanie granulocytów we krwi** jest trudne do udowodnienia i pozostaje w codziennej praktyce jedynie w sferze hipotez. Dochodzi do niego w czasie poważnych zakażeń zwłaszcza bakteryjnych (ale również i wirusowych) oraz w przypadkach splenomegalii. Tło autoimmunizacyjne w przebiegu różnych chorób (przeciwciała przeciwgranulocytarne) też może się realizować we krwi obwodowej. Trzeba jednak pamiętać, że brak tych przeciwciał w badaniu laboratoryjnym nie stanowi dowodu udziału tego mechanizmu. Dotychczas brak jest wiarygodnych narzędzi diagnostycznych dla udokumentowania tego podłoża.

**Upośledzone uwalnianie krwinek ze szpiku** może się wiązać z poważniejszymi konsekwencjami klinicznymi ale jest stosunkowo najslabiej poznanym mechanizmem. Przykładem takiego stanu związanego ze zwiększoną akumulacją neutrofilów w szpiku może być zespół WHIM na tle mutacji genu CXCR4, które to białko jest receptorem dla chemoatraktanta neutrofilów SDF-1. Ten właśnie kompleks SDF-1/CXCR4 ma regulować adhezję, przeżycie i proliferację tych komórek. Wysokie stężenie SDF-1 ma powodować zatrzymywanie granulocytów w obrębie szpiku [3].

Z kolei zwiększone stężenie G-CSF może powodować rozerwanie kompleksu SDF-1/CXCR4 i uwalnianie granulocytów do krążenia. Nie wiadomo jak często ten mechanizm spotyka się w innych nie uwarunkowanych molekularnie (genetycznie) okolicznościach i w jakim stopniu test hydrokortyzonowy mógłby dokumentować jego istnienie. Prawdopodobnie system sygnalizacyjny oparty o SDF-1/CXCR4 nie jest jedynym mechanizmem prowadzącym do uwalniania neutrofilów ze szpiku kostnego [14].

Z drugiej strony ten system może też odgrywać rolę w usuwaniu starzejących się granulocytów z krążenia, a więc wpływać na ich liczbę we krwi obwodowej.

5-ty krok – to ocena stopnia zagrożenia związanego ze stopniem głębokości granulocytopenii i czasu jej utrzymywania się. Pod tym względem wyróżniamy trzy stopnie granulocytopenii [6]:

- granulocytopenia łagodna z wartościami <1,5 do 1,0 G/L
- „ „ umiarkowana „ <1,0 do 0,5 G/L
- „ „ głęboka „ <0,5 do 0,2 G/L
- agranulocytoza „ <0,2 G/L

Jest dobrze udokumentowany fakt, że im dłużej trwa stan granulocytopenii, tym większe jest ryzyko powikłania zakażeniami.

W praktyce ambulatoryjnej większość przypadków izolowanej leukopenii, poza przebytym leczeniem cytostatycznym, prezentują przypadki z nieznacznym obniżeniem wartości granulocytów lub postacię łagodnej granulocytopenii nie obciążone szczególnym ryzykiem zakażeń.

W diagnostyce granulocytopenii warto pamiętać, że niektóre jej formy mogą przejawiać się konkretnymi cechami klinicznymi. I tak autoimmunizacyjną naturę neutropenii sugerują [8, 15, 17]:

1. towarzyszące choroby (rzs, SLE, wrzodziejące zapalenie jelit),
2. obecność przeciwciał przeciwjądrowych,
3. łagodne zakażenia skóry i górnych dróg oddechowych.

Za możliwym związkiem granulocytopenii z zakażeniem wirusowym przemawiają:

1. towarzyszące objawy ogólne (kaszel, bóle głowy, mięśni, duszność, gorączka itp.),
2. obecność w rozmazie krwi atypowych, odczynowych limfocytów i brak zmian toksycznych w granulocytach,
3. nieznacznie wyrażone biochemiczne dowody stanu zapalnego.

Za zakażeniem bakteryjnym jako przyczyną granulocytopenii mogą świadczyć:

1. obecność zmian toksycznych w granulocytach i czasem niedojrzałych komórek linii granulocytowej,

2. wyraźnie nasilone biochemiczne dowody stanu zapalnego,
3. niekiedy cechy posocznicy.  
Skojarzenie izolowanej granulocytopenii i splenomegalii może wystąpić w:
  1. chorobach spichrzeniowych,
  2. niektórych chorobach krwi (zespół LGL, białaczka włochatokomórkowa, zespół Sjogrena, mielofibroza, ostre białaczki, amyloidoza),
  3. zespół Felty, SLE,
  4. przewlekłe zakażenia (gruźlica, bakteryjne zapalenie wsierdzia, sarkoidoza).

Na zakończenie tych rozważań należy wspomnieć o okolicznościach, które powinny skłonić do wykonania badania szpiku kostnego. Należą do nich:

– Kliniczne cechy sugerujące pierwotną chorobę szpiku albo wrodzoną neutropenię, brak rezerwy szpikowej granulocytów, a w szczególności zmniejszenie liczby granulocytów po podaniu hydrokortyzonu, obecność nietypowych limfocytów lub limfocytów charakterystycznych dla niektórych chłoniaków, obecność niedojrzałych granulocytów lub erytroblastów w rozmazie krwi [5].

### Diagnostyka limfocytopenii

Homeostaza limfocytów jest znacznie bardziej złożona, ponieważ w przeciwieństwie do granulocytów – limfocyty stanowią heterogenną grupę komórek o różnych miejscach wytwarzania i czasie przeżycia w ustroju. Najmłodszą komórką tego szeregu jest ukierunkowana komórka macierzysta limfocytopenie zlokalizowana w szpiku. Drugim narządem jest grasica. Inne miejsca limfocytopenie (węzły chłonne, kępkę Peyera, śledziona, migdałki) są zasiedlane komórkami ze szpiku i grasicy i tu nabierają wyspecjalizowanych cech. Komórka macierzysta limfocytopenie daje początek trzem rodzajom komórek prekursorowych dla: limfocytów B, T i NK. Z tych komórek prekursorowych rozwijają się w toku paru stadiów dojrzałe limfocyty B, T i NK [19].

Zarówno proces powstawania ukierunkowanej komórki limfocytopenie jak i dalsze jej różnicowanie odbywa się w wyniku oddziaływania wielu czynników o charakterze czynników transkrypcyjnych, cytokin, chemokin i receptorów dla tych czynników a także samych antygenów, co ostatecznie zapewnia olbrzymią różnorodność komórek. W przypadku limfocytów B zapewnia to produkcję różnorodnych przeciwciał wobec antygenów z jakimi spotyka się człowiek w ciągu swego życia.

Najważniejszym dla regulacji homeostazy limfocytów jest subtelna równowaga między przeżyciem i apoptozą komórek warunkowana przez pro- i antyapoptotyczne czynniki (obejmujące Bcl-2/Bcl-xL w tzw. wewnętrznym szlaku śmierci i Fas/FADD czynnika TNF w szlaku zewnętrznym). Proces ten zwany autofagią jest bardzo ważny dla przeżycia dojrzałych komórek T i B, ale wymaga jeszcze dalszych badań, aby mógł być przydatny dla celów praktyki diagnostycznej [20].

Wprawdzie dolna granica normy dla bezwzględnej liczby limfocytów jest zwykle określana na poziomie 1500/uł, to jednak przez klinicznie istotną limfocytopenię rozumiemy stan zmniejszenia bezwzględnej liczby limfocytów poniżej 1000/uł. Podobnie jak w przypadku granulocytopenii można proponować patogenetyczną klasyfikację, która umożliwi dalsze postępowanie diagnostyczne:

#### Zaburzenia produkcji limfocytów:

- niedobory immunologiczne pierwotne
- niedobory immunologiczne wtórne (złe wchłanianie, niedobór cynku)
- stany po radioterapii lub chemioterapii.

#### Nadmierny rozpad lub utrata limfocytów:

- w toku radio- lub chemioterapii,
- w toku stosowania leków immunosupresyjnych (ATG, cyklosporyna, przeciwciała monoklinalne stosowane w leczeniu itp.),
- toczeń rumieniowaty i niektóre inne choroby tkanki łącznej (rzs),

- utrata limfocytów;
  - limfangiektazje jelitowe (oraz zespoły złego wchłaniania),
  - niewydolność krążenia.

#### **Nieprawidłowe gromadzenie limfocytów:**

- splenomegalia,
- zakażenia wirusowe (zwłaszcza grypa, HIV, wzw),
- wstrząs septyczny niektóre zakażenia bakteryjne (gruźlica, bruceloza),
- sarkoidoza,
- rozległe oparzenia,
- sterydoterapia.

#### **Inne słabo poznane mechanizmy:**

- chłoniaki,
- niewydolność nerek, wątroby,
- idiopatyczna limfocytopenia CD4,
- rak odoskrzelowy płuc.

Diagnostyka limfocytopenii jako przyczyny leukopenii zależy w dużym stopniu od tego, czy została ona stwierdzona przypadkowo w badaniu morfologicznym krwi czy też w trakcie trwającej już choroby [5]. Sama limfocytopenia nie pociąga za sobą żadnych subiektywnych objawów, dopóki nie stanie się przyczyną innego stanu chorobowego np. zakażenia, które jest wynikiem obniżenia odporności wynikającego z jej powodu. Podejrzenie limfocytopenii jako przyczyny choroby pojawia się w szczególności w przypadku nawracających zakażeń. Mogą one dotyczyć nie tylko dróg oddechowych, ale również przewodu pokarmowego, układu moczowego i ośrodkowego układu nerwowego. Najczęstszymi patogenami wywołującymi w tej okoliczności zakażenia bywają *H. influenzae*, pneumokoki, stafilokoki, meningokoki, paciorkowce, *M. pneumoniae*, *Giardia intestinalis*, enterowirusy. Czynnikiem sprzyjającym rozwojowi tych zakażeń jest często hipogammaglobulinemia towarzysząca limfocytopenii.

Inne okoliczności, które mogą wyjaśniać przyczynę limfocytopenii to wywiad wskazujący na przebyte albo nadal istniejące choroby lub stosowane leczenie chemiczne (patrz wyżej), immunologiczne (przeciwciała monoklonalne) lub radioterapia. U młodszych wiekiem pacjentów można brać pod uwagę późno ujawniające się pierwotne niedobory immunologiczne. Wydaje się, że niedocenianymi w praktyce klinicznej przyczynami limfocytopenii są sterydoterapia oraz uszkodzenie wątroby i zespoły złego wchłaniania (utrata limfocytów przez błonę śluzową p. pokarmowego).

Niezależnie od wyjściowej przyczyny, w każdym przypadku limfocytopenii należy wykonać badania poszczególnych klas immunoglobulin, gdyż ogólne ich stężenie wyliczane z frakcji gammaglobulin proteinogramu nie jest dokładne i nie umożliwia wykrycia izolowanego niedoboru IgA. Obniżone stężenie immunoglobulin może wynikać ze zmniejszonej liczby limfocytów B lub zaburzenia ich czynności wynikającej z zaburzeń współpracy z limfocytami T. Dlatego drugim ważnym badaniem powinna być ilościowa ocena subpopulacji limfocytów B, T i NK przy pomocy cytometrii przepływowej. Niekiedy celowa może być ocena limfocytów cytotoksycznych (CD3+/CD8+) i pomocniczych (CD3+CD4+) oraz limfocytów T aktywowanych (CD3+/HLA-DR+) [5, 8].

Poza tymi przyczynami należy też wspomnieć o stosunkowo rzadko spotykanej postaci idiopatycznej limfocytopenii wynikającej z niedoboru subpopulacji CD4 (najczęstszą przyczyną niedoboru tej podgrupy limfocytów jest jak wiadomo zakażenie HIV).

W ambulatoryjnej diagnostyce przypadku limfocytopenii należałoby:

1. Rozważyć możliwość udziału w jej wystąpieniu chorób infekcyjnych, tkanki łącznej i stosowania leków immunosupresyjnych.
2. Ocenić stężenie immunoglobulin dla wykluczenia pierwotnych niedoborów immunologicznych.
3. Ocenić subpopulacje limfocytów dla ustalenia, która z nich jest najbardziej uboga (a tym samym obciążona konsekwencjami).

4. Przy głębokiej limfocytopenii zwłaszcza z objawami klinicznymi wynikającymi z powikłań choroby powinien być skierowany do szpitala.

Limfocytopenia jest stanem o niewielkich możliwościach aktywnego podejścia leczniczego. Poza przypadkami odstawienia leków cytopenizujących oraz skutecznego leczenia choroby, która doprowadziła do limfocytopenii nie ma skutecznych leków zwiększających np. produkcję limfocytów w sposób podobny do czynników wzrostu w granulocytopenii. Wprawdzie istnieją leki, którym przypisuje się funkcje immunomodulujące (np. Thymoglobulina) ale ich działanie w tym zakresie nie zostało w pełni udowodnione.

Na zakończenie tych rozważań wydaje się celowe przypomnienie w aforystycznej formie kilku najważniejszych informacji o limfocytopenii:

1. Limfocytopenia to często przeoczana, choć potencjalnie niebezpieczna postać leukopenii
2. Nie istnieje pojedynczy test, który wyjaśniłby patogenezę limfocytopenii.
3. Limfocytopenię mogą powodować: sterydy, cytostatyki i leki immunosupresyjne.
4. U dzieci limfocytopenia kojarzy się zwykle z zaburzeniami odporności przeciwinfekcyjnej, a u dorosłych jest częściej wynikiem chorób lub ich leczenia.
5. Utrata limfocytów może występować w niewydolności krążenia, marskości wątroby i limfangiektazji jelitowej.
6. Minimum diagnostyczne w przypadkach limfocytopenii stanowią: ocena liczby limfocytów T, B i NK oraz poziom klas immunoglobulin.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rosmarin A.G, Yang Z, Resendes K.K. Transcriptional regulation in myelopoiesis: hematopoietic fate choice, myeloid differentiation and leukemogenesis. *Exp. Hematol.*, 2005; **33**: 131-143.
2. Claas F.H. immune mechanisms leading to drug-induced blood dyscrasias. *Eur. J. Haematol.* 1996; **60** (suppl.): 64-68.
3. Christopher M.J, Link D.C. Regulation of neutrophil homeostasis. *Curr. Opin. Hematol.* 2007; **14**: 3-8.
4. Campbell F. Ultrastructural studies of transmural migration of blood cells in the bone marrow of rats, mice and guinea pigs. *Am. J. Anat.* 1972; **135**: 521-536.
5. Sułek K, Szulkowska E. Pacjent z leukopenią. W książce pt.: *Hematologia w praktyce*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008; s. 60.
6. Coates T.D, Baehner R. Leukocytosis and leukopenia. W książce pod red. R. Hoffman i wsp. *Hematology*. Churchill Livingstone, New York 1995; s. 769.
7. Dinuer M.C, Newburger P.E. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. W książce pod red. S.H. Orkin i wsp. pt.: *Nathan and Oski Hematology of Infancy and Childhood*. Saunders Elsevier, 2009; s. 1109.
8. Beck O.N. *Diagnostic Hematology*. Springer Verlag, London 2009.
9. Wright D.G, Palmblad J.E. Acquired neutropenia and agranulocytosis. W książce pod red. N. Young pt. *Clinical Hematology*. Philadelphia 2006; s. 194.
10. Watts R.G. Neutropenia. W książce pod red. J.P.Greer i wsp. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2004; s. 1777.
11. Baldwin C, Roath S. The evaluation of neutropenia. The use of the granulocyte mobilization test. *Clin. Lab. Haematol.* 1983; **5**: 353-60
12. Wysocki H, Fenrych W, Nowicka G. i wsp. Użyteczność testu hydrokortyzonowego w ocenie szpikowej rezerwy neutrofilów. *Acta Haematol. Pol.* 1977; **8**: 121-5.
13. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr. Opin. Hematol.*, 2008; **15**: 15-21.
14. Richardson R, Tokunaga K, Marioram R. i wsp. Interleukin-8 – induced heterologous receptor internalization provides resistance to HIV-1 infectivity. *J Biol Chem*, 2003; **278**: 15867-74.
15. Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin Pathol.* 2001; **54**: 7-19.
16. Munshi H.G, Montgomery R.B. Severe neutropenia. *West J Med.*, 2000; **172**: 248-252.
17. Bux J, Mueller-Eckhardt C. Autoimmune neutropenia. *Semin. Hematol.*, 1992; **9**: 45-53.



- 
18. Kaufmann D.W, Kelly J.P, Jurgelon J.M, i wsp. Drugs in the etiology of agranulocytosis and aplastic anemias. Eur J Haemat., 1996; (suppl.), 23-30.
  19. Jędrzejczak W.W. Hematopoeza. W książce pod red. A. Szczeklika pt.: Choroby Wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; s. 1391.
  20. Pua H.H, He Y.W. Autophagy and lymphocyte homeostasis. Curr. Top. Microbiol. Immunol., 2009; **339**: 85-105.

Praca wpłynęła do Redakcji 22.03.2010 r. i została zakwalifikowana do druku 25.03.2010 r.

**Adres Autorów:**

Klinika Hematologii WIM  
04-141 Warszawa  
ul. Szaserów 128  
Tel./fax: 22-610-83-90