

Neutropenie u dětí

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

Neutropenie je obvyklým nálezem u dětí. Normální počet bílých krvinek se u dětí v různém věkovém období liší, avšak některé patologické stavy vedou k neutropenii. Pro pediatra je velmi důležité, aby získal podrobné osobní i rodinné anamnestické údaje a vyšetřil dítě tak, aby zjistil její správnou příčinu. Neutropenie je často zapříčiněna virovou nebo bakteriální infekcí a obvykle se upraví po jejím odeznění. Když ale příznaky přetrvávají, nebo když původ neutropenie není infekční etiologie, příčina může být onkologická, autoimunitní, nebo hereditární. Jakmile je stanovena správná diagnóza, přiměřená léčba etiologie vede obvykle k úpravě nízkého počtu neutrofilů.

Klíčová slova: neutropenie, agranulocytóza, dětský věk.

Neutropenia in children

Neutropenia is a common finding in children. Normal white blood cell count can vary between age, however, certain disease states can lead to leukopenia. It is important for the pediatrician to obtain a thorough history, physical exam, family history as well as obtain further studies to investigate the etiology. Often leukopenia is caused by viral or bacterial infections and will usually resolve upon treatment of the illness, however if symptoms persist or if the origin is not infectious in etiology, the cause could be oncologic, autoimmune, or hereditary. Once the diagnosis addressing the origin is made, treatment of the etiology will usually lead to improvement of the low white cell count.

Key words: neutropenia, agranulocytosis, childhood.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(2): 87–90

Úvod

Formované krevní elementy (zánětové buňky) hrají kromě humorálních faktorů ústřední úlohu v zánětlivé reakci. Jsou to především neutrofilní granulocyty (mikrofágy, polymorfonukleáry, neutrofilie), které mají schopnost rozpoznat cizorodý materiál, migrovat přes cévní stěnu do místa zánětu, pohltit, usmrtit, rozložit nebo jinak zpracovat fagocytovaný obsah. Neutrofilní granulocyty zrají v kostní dřeni a následně jsou uvolňovány do krve a tkání, kde plní první obrannou linii hostitele. Neutrofilie opouštějí kostní dřeň (KD) a vstupují do krve bez schopnosti návratu (reentry) do KD. Celkové množství neutrofilních granulocytů (v průběhu bakteriálního zánětu tvoří převážnou část všech leukocytů – leukocytózy) je rozděleno do třech částí: do kostní dřene, periferní krve a tkání. Kostní dřeň zajišťuje vhodné prostředí pro **proliferaci** (buňky mají schopnost se mitoticky dělit – mitotická fáze) myeloblastů, promyelocytů a myelocytů a také pro **maturaci** metamyelocytů a tyčů (postmitotická fáze). Proliferační a maturační fáze neutrofilů v kostní dřeni vyžaduje 8–14 dnů (obrázek 1). Metamyelocyty a tyče jsou již nadány fagocytární aktivitou a slouží jako hlavní zásobní část (storage pool) neutrofilních prekursorů. Zralé neutrofilní granulocyty jsou neustále uvolňovány do periferní krve v celkovém počtu $1-2 \times 10^9$ buněk/kg/den. Polymorfonukleáry v krvi představují cirkulující část ($0,3-0,4 \times 10^9$ buněk/kg) stejně jako tzv. marginální část ($0,4 \times 10^9$ buněk/kg). Neutrofilie, které volně necirkulují (marginální

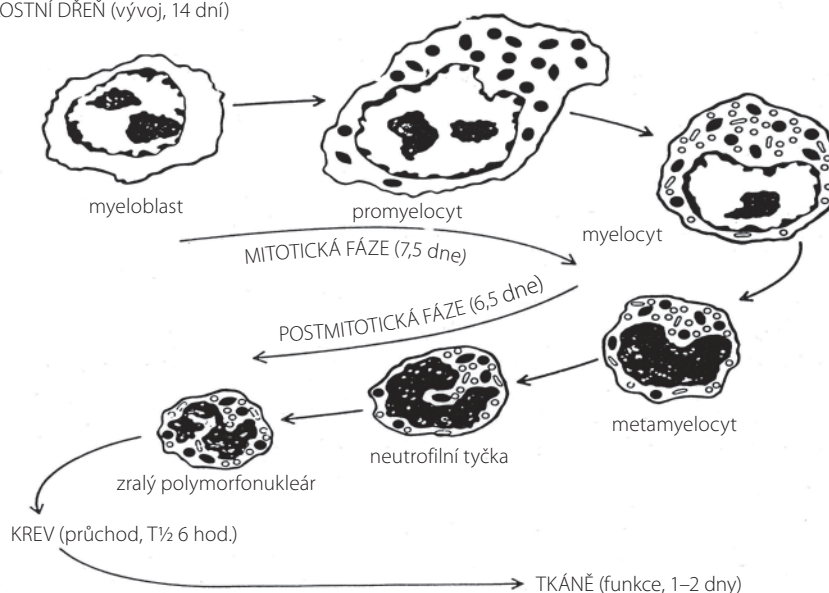
část), adheřují prostřednictvím integrinových molekul (CD11/CD18) k cévnímu endotelu a tvoří až 50 % všech krevních neutrofilů.

Neutrofilní granulocyty vyplaveny do krve mají krátkou životnost, s biologickým poločasem 6–8 hodin. Když se neutrofilie dostanou do tkání, jejich životnost se prodlužuje na 1–2 dny. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu je počet neutrofilů udržován v rozmezí $3000-6000$ buněk/ mm^3 (počet se u dětí mění v závislosti na věku). Neurohumorální látky (adrenalin a noradrenalin), fragmenty komple-

mentu (C3e, C3d), stresové hormony a infekce zapříčiňují zrychlené vyplavování dřeňových neutrofilních granulocytů do cirkulace, což vede k leukocytóze – neutrofilii. Zánět (endotoxin) stimuluje i G-CSF (granulocytární kolonie stimulující faktor), v důsledku čehož, kromě vyplavení dřeňových neutrofilů, dochází i k prodloužení jejich životnosti a funkce. Aktivované neutrofilie ve tkáních jsou schopné produkovat chemotaktické faktory pro monocyty a lymfocyty, což má za následek vstup buněk tohoto typu do místa zánětu, kde vyvolají specifickou imunitní odpo-

Obrázek 1. Proliferační a maturační fáze neutrofilů v kostní dřeni

KOSTNÍ DŘEŇ (vývoj, 14 dní)



věd. Bakteriální zánět je jednou z nejčastějších příčin neutrofilní leukocytózy. Závažnost neutrofilní odpovědi na bakteriální podnět (zánět) bývá obvykle menší než $30 \times 10^9/l$, i když počty vyšší než $50 \times 10^9/l$ mohou být pozorovány, obzvláště v novorozeneckém období (tzv. leukemoidní reakce). **Posun doleva** (nadměrné množství nezralých forem neutrofilů v periferní krvi) obvykle doprovází neutrofilní leukocytózu. Těžkou bakteriální infekci doprovázejí i některé morfologické změny neutrofilů: přítomnost toxických granulací, Döhleho tělísek a vakuolizace. Prediktivní hodnotu pro sepsi mají tyto změny, až když jsou přítomny ve více než 50 % granulocytů. Vysoký stupeň leukocytózy nebývá přítomný u všech bakteriálních infekcí, ale například **salmonelóza** a **brucelóza** je charakterizována vysokou leukocytózou a zejména posunem doleva (až 60 %), což má pro tento typ infekce takřka diagnostický význam. U novorozenců bylo prokázáno, že poměr tyčí k celkovému počtu neutrofilů vyšší než 0,2 má pro diagnózu sepse vysokou senzitivitu (90 %). Neutrofilie není charakteristická pro virovou infekci, lehčí stupeň můžeme zaznamenat například v časně fázi planých neštovic. Systémová infekce, příčinou které jsou plísňe, protozoa, rickettsie nebo spirochety, může být rovněž doprovázena neutrofilii. Všechny mechanismy, které v průběhu zánětu regulují vzestup neutrofilních granulocytů, zatím nejsou dostatečně objasněny. V iniciální fázi zánětu můžeme někdy pozorovat přechodnou neutropenii, která se vyvine v důsledku přesunu periferních neutrofilů do marginální části (adherence k cévnímu endotelu). V důsledku zvýšené produkce ve dřeni dochází v průběhu několika dalších hodin znovu ke zvýšení počtu cirkulujících leukocytů. V prvním dnu zánětu se převážně vyplavují výzrálejší formy granulocytů (tyče a metamyelocyty). Při septickém průběhu ani přítomnost ojedinělých myelocytů nebo myeloblastů nebývá až tak vzácná. Při **déletrvající infekci (nepoznané/ne-léčené)** můžeme v periferní krvi znovu pozorovat přechod do **neutropenie**, která je zapříčiněna **vyčerpáním většiny dřeňových zásob** zralých i nezralých forem neutrofilů. Při nesprávné interpretaci může být tento pokles leukocytózy mylně považován za znak odeznívajícího zánětu, což obvykle mívá závažné důsledky. Neutropenie, kterou provází výrazný posun doleva, takřka jednoznačně upozorňuje na déletrvající zánět s vyčerpáním kostní dřeně, a tudíž s minimální rezervou mikrofágů účastnit se obranné reakce. K restauraci kostní dřeně, která je zapříčiněna deplecí myelopoézy, jsou nutné nejméně 2–3 týdny. Stav dřeňové vyčerpanosti, které jsou

zapříčiněny bakteriální infekcí, pozorujeme zejména v novorozeneckém období, kdy dřeňové zásoby, vztahy na hmotnost dítěte, jsou několikrát menší než u dospělých (u nezralých novorozenců až 10× menší).

Pro diagnostiku bakteriálního zánětu u dětí můžeme pro praxi doporučit tato pravidla:

1. při vyšetření leukocytů je vhodné současně stanovit počet (%) jejich nezralých forem (posun doleva)
2. pro posouzení intenzity zánětu je potřeba výše uvedené vyšetření opakovat v intervalu 12–24 hodin
3. výskyt zvýšeného počtu nezralých forem neutrofilních granulocytů (posun doleva), který doprovází neutropenii, je považován za alarmující znak nízké dřeňové rezervy

Leukopenie a neutropenie

Leukopenie je definována jako celkový počet bílých krvinek $< 4000/\mu l$. Schultz v roce 1922 jako první popsal termín '**agranulocytózy**' u pacientů se symptomy těžké faryngeální infekce asociované s poklesem granulocytů v periferní krvi. Agranulocytóza je výrazné snížení cirkulujících granulocytů s neutrofily $< 0,5 \times 10^9/l$.

Neutropenie je definována jako pokles absolutního počtu neutrofilů (ANC): celkový počet leukocytů $\times$ (% neutrofilů + tyčí) $>$ než 2 standardní odchylky od průměrné hodnoty pro věk. Za dolní hranici normálního počtu ANC je považována hodnota **1500/ μl** (u dětí ve věku 14 dnů–1 rok 1000/ μl). Z klinického hlediska (predikce infekční komplikace) rozlišujeme: mírnou neutropenii (ANC = 1000–1500/ μl), středně těžkou neutropenii (počet neutrofilů 500–1000/ μl) nebo těžkou neutropenii (ANC $< 500/\mu l$) (tabulka 1).

Klinické projevy neutropenie

Klinicky se důsledky neutropenie manifestují jako infekce sliznic (aftózní vředy, postižení periodontu), kůže (vředy, abscesy a delší dobu se hojící rány), lymfadenopatie, perineální a perirektální záněty, bakteriální a mykotické pneumonie. U prolongované těžké neutropenie pozorujeme život ohrožující infekce GIT a plic. Časté jsou i sepsy. Pacienti s neutropenií ale nemají zvýšené riziko parazitárních a virových infekcí (1, 2, 3).

Pacienti s ANC $< 0,1 \times 10^9/l$, pacienti s prolongovanou neutropenií (> 1 týden) a pacienti s **porušenou** přirozenou ochrannou **bariérou** (gastrointestinální mukozitida, centrální venózní katetry) mají **extrémně** vysoké riziko infekce. I u onkologických pacientů je prolongovaná neutropenie jedním ze 4 významných rizikových

faktorů invazivní aspergilové infekce (prolongovaná širokospektrální ATB léčba, dlouhodobá léčba kortikosteroidy, alogenní a autologní transplantace kmenovými buňkami).

Příčiny neutropenie

Podle příčiny rozdělujeme neutropenii na vrozené, získané a iatrogenní. Nejčastější jsou **získané** a rozdělujeme je na: infekční, neutropenii při hypersplenizmu (retikuloendoteliální sekvestrace), autoimunitní (novorozenecká aloimunitní neutropenie, SLE, Feltyho syndrom) (4) a neutropenii zapříčiněnou infiltrací kostní dřeně (leukemie, neuroblastom aj.) (5). Mezi **iatrogenní** neutropenii řadíme: léky indukovanou agranulocytózu (neutropenii), neutropenii po imunosupresivní léčbě, cytotoxické léčbě nebo po radioterapii. Vrozené (kongenitální) neutropenie se vyskytují velmi vzácně. Když je diagnostikujeme již v novorozeneckém období, můžeme často předejít vážným infekčním (septickým) komplikacím a u mnohých z nich léčba granulocytárním kolonií stimulujícím faktorem (G-CSF) vede ke zlepšení kvality života nebo transplantací kostní dřeně můžeme některé syndromy vrozené neutropenie i vyléčit.

Mezi nejčastější vrozené neutropenii řadíme: **onemocnění, která postihují všechny linie**: erytrocyty, leukocyty i trombocyty: plastická anémie, amegakaryocytární trombocytopenie, Shwachmanův-Diamondův syndrom, Fanconiho anémie, dyskeratosis congenita; **choroby s porušeným vývojem erytrocytů**: Diamondova-Blackfanova anémie; **choroby s porušeným vývojem neutrofilů**: těžká kongenitální Kostmannova neutropenie, cyklická neutropenie, glykogen storage disease Ib, Barthův syndrom; **poruchy vezikulárního transportu**: Chediakiho-Higashiho syndrom, Griscelliho syndrom typ II, syndrom Heřmanského-Pudláka typ II a **choroby s porušeným vývojem megakaryocytů**: TAR syndrom. Do této skupiny řadíme i Wiskottův-Aldrichův syndrom, retikulární dysgenezi, cartilage-hair hypoplazii, neutropenii s agamaglobulinémií nebo neutropenii s dysgamaglobulinémií (6, 7).

Aplastická anémie

Aplastická anémie je charakterizována nedostatečnou tvorbou krevních buněk vedoucí k úbytku červených krvinek, bílých krvinek i krevních destiček. Často se onemocnění rozvíjí pomalu, začíná únavností, která je způsobena chudokrevností. Mohou mít krvácivé projevy (krvácení z nosu, kožní krvácení, modřiny), které způsobuje snížený počet krevních destiček, nebo mohou trpět i velmi těžkými infekcemi, jež jsou

Tabulka 1. Vztah mezi ANC a relativním rizikem infekce

Absolutní počet neutrofilů (ANC)/μl	Relativní riziko infekce
> 1 500	žádné
1 000–1 500	žádné signifikantní riziko infekce; pacient může být ošetřován ambulantně
500–1 000	riziko infekce; pacient s horečkou může být ošetřován ambulantně
< 500	signifikantní riziko infekce; pacient musí být léčen v nemocnici parenterálními ATB; přítomno několik příznaků infekce
< 200	vysoce signifikantní riziko infekce; pacient musí být léčen v nemocnici parenterálními ATB; přítomno několik příznaků infekce

dány nedostatkem bílých krvinek. Na nemoc se může přijít i náhodou při kontrolním vyšetření krevního obrazu u lékaře. Toto onemocnění je způsobeno poruchou kmenové (mateřské buňky), která vytváří všechny tři druhy krvinek. Aplastické anémie mohou být vrozené nebo získané. Fanconio anémie patří k vrozeným aplastickým anémiím, jedná se o dědičné onemocnění. Onemocnění patří do skupiny chorob s chromozomální nestabilitou. Získaná aplastická anémie je velmi vzácné a závažné onemocnění, které může být způsobeno některými léky, zářením, nebo chemickými látkami. Je také známé spojení aplastické anémie s některými druhy virových infekcí. Lékem je nalezení shodného dárce kostní dřeně (nejlépe sourozenec) a pozdější transplantace.

Infekce sdružené s neutropenií

Mezi nejčastější virové infekce, které mohou být doprovázeny výraznou neutropenií řadíme: respirační syncytial virus (RSV), virus Epstein-Barr (EBV), virus chřipky A/B, rotavirus, cytomegalovirus (CMV), human immunodeficiency virus (HIV), virová hepatitida, parvovirus B19, virus příušnic, zarděnky a spalničky. U bakteriálních infekcí pozorujeme neutropenii nejčastěji u gramnegativní sepsy, *E. coli* infekce, salmonelózy, mykoplazmové infekce, pertuse, diseminované tuberkulózy a tyfové horečky nebo u infekce zapříčiněné *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (1). Někdy neutropenii zjistíme i u plísňových onemocnění a některých protozoárních infekcí (viscerální leishmáníóza nebo malárie).

Nedávno byl popsán případ 22měsíčního dítěte, které bylo léčeno pro těžkou infekci zapříčiněnou *Streptococcus pneumoniae* kombinací antibiotik. V průběhu léčby byly v jeho séru prokázány protilátky proti neutrofilům (8). Je patrné, že stále nebyly odhaleny všechny možné infekční druhy, které mohou zapříčinit klinicky významnou neutropenii. Nezralí novorozenci jsou vzhledem k nedokončenému vývoji imunoreaktivity extrémně ohroženou

věkovou skupinou. Zejména infekce zapříčiněná CMV často probíhá pod obrazem tzv. sepsis-like syndromu s četným orgánovým postižením (nejčastěji pneumonie, kolitida, hepatomegalie a trombocytopenie). Pro potvrzení CMV infekce je v tomto věku žádoucí opakované vyšetření moči, krve i tracheálního aspirátu. Postnatální CMV infekce je často přenesena kojením. Dalším zdrojem perinatální a postnatální infekce CMV může být cervikální nebo vaginální sekrece matky, krevní transfuze nebo horizontální přenos úzkým kontaktem. Pro definitivní potvrzení léčebného účinku specifickým virostatikem (Ganciklovir) u postnatálně získané CMV infekce stále postrádáme důkazy z kontrolovaných studií (9).

Léky indukovaná neutropenie (agranulocytóza)

Léky indukovaná agranulocytóza je vzácné onemocnění. Roční incidence se uvádí mezi 1,6–9,2 případů na milion populace. U dětí je popisována pouze u 10 % případů ze všech postižených jedinců. Více než 50 % případů je pozorováno u pacientů starších 60 let. Agranulocytóza je zprostředkována imunoalergickými a toxickými mechanismy. Patogeneze léky indukované agranulocytózy je heterogenní. V mnoha případech je neutropenie pozorována po prolongované expozici léku a projevuje se **sníženou produkcí granulocytů** hypoplastickou kostní dření. V jiných případech vzniká po opakované a přerušované expozici léku. Lze ji vysvětlit **imunitním mechanismem. Přímé (toxické) porušení kostní dřeně** nebo myeloidních prekurzorů hraje roli při vzniku dalších případů léky indukované agranulocytózy. **Klinické příznaky** jsou velmi nespecifické: horečka (často nejčasnější příznak), celková nevolnost, často nachlazení, myalgie nebo artralgie. Nezřídka ji doprovází i zánět nosohltanu a těžké hluboké kožní infekce. **Léčebnou** metodou volby je dnes kombinace antibiotik a G-CSF. Zavedení léčby G-CSF v roce 1986 znamenalo výrazné zlepšení léčby neutropenie. Obvykle startujeme s dávkou

5 μg/kg/den s.c. Příznivou odpověď ve zvýšení počtu ANC pozorujeme do 1–2 dnů (3).

U onkologických pacientů můžeme u septických stavů neodpovídajících na cílenou léčbu v době přechodné neutropenie s úspěchem doplnit o transfuzi granulocytů (10, 11). Neonkologičtí pacienti s neutrofilii $< 0,1 \times 10^9/l$ mají oproti pacientům s počtem neutrofilů $\geq 0,1 \times 10^9/l$ vyšší počet lokalizovaných infekcí (59% vs 39%, $p < 0,001$), septických komplikací (20% versus 6%, $p < 0,001$), ale i fatálních komplikací (10% versus 3%, $p < 0,001$). Hodnota neutrofilů $\leq 100/\mu l$ krve má pro všechny děti s agranulocytózou **významný prediktivní dopad** (12).

Diferenciální diagnostika chronické neutropenie

Získané nebo sekundární neutropenie zapříčiněné léky, iatrogenními intervencemi nebo infekcí jsou obvykle samy omezující. V novorozeneckém a kojeneckém věku se kromě uvedených příčin často vyskytují neutropenie, které jsou indukovány různým typem imunitních reakcí. Nejčastější je aloimunitní neutropenie. Po asymptomatickém období se neutropenie klinicky projevuje opakovanými infekty obvykle mírného průběhu (4). Neutrofilie mají několik specifických antigenů: NA1, NA2, NB1, NB2 (9A), NCI, ND1 a NE1, ale jako reprezentativní byly identifikovány zejména antigeny NA1 a NA2.

Tabulka 2. Léky sdružené s agranulocytózou

Analgetika a nesteroidní antiflogistika:
■ kyselina acetylsalicylová (aspirin), indometacin, ibuprofen
Antipsychotika, hypnosedativa a antidepresiva:
■ chlorpromazin, klopazipin, diazepam, imipramin, risperidon
Antiepileptika:
■ karbamazepin, fenytoin, kyselina valproová (valproát sodný)
Antitryoidální látky:
■ karbimazol
Kardiovaskulární léky:
■ kyselina acetylsalicylová, amiodaron, kaptopril, digoxin, furosemid, hydralazin, nifedipin, prokainamid, propranolol, thiazidová diuretika
Protiinfekční léky:
■ acyclovir, cefalosporiny, ciprofloxacin, klindamycin, gentamicin, linkomycin, makrolidy, metronidazol, nitrofurantoin, peniciliny, trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole)
Různé látky:
■ acetylcystein, alopurinol, cimetidin, glukokortikoidy, mesalazin, omeprazol, sulfasalazin, sulfonamidy, tamoxifen

Tabulka 3. Postup a rozsah laboratorního vyšetření u dítěte s neutropenií

Krevní obraz + diferenční rozpočet	ANC < než limit pro věk ± anémie a trombocytopenie
Retikulyocyty	zvýšené při destrukci erytrocytů (Evansův syndrom) nebo po krvácení, snížené při syndromu dřeňového selhání
Krevní nátěr	potvrzení sníženého počtu ANC morfologické anomálie neutrofilů (Chediakiho-Higashiho syndrom) přidružené nálezy na erytrocytech a krevních destičkách
Přímý antiglobulinový test (Coombsův test)	detekce protilátek proti erytrocytům (Evansův syndrom) nebo u systémového lupus erythematosus (SLE)
ANA, anti-dsDNA	screening na SLE
Antineutrofilní protilátky	mohou být nalezeny u aloimunitní nebo autoimunitní neutropenie
IgG, IgA, IgM	screening základního imunodeficitu
Subtypy lymfocytů	snížení T, B, nebo NK buněk u imunodeficitu
Vyšetření kostní dřeně	může prokázat poruchu maturace dále než do promyelocytů u těžké kongenitální neutropenie; myeloidní hyperplazie s malým nebo žádným počtem tyčí nebo zralých neutrofilů u imunitní neutropenie cytogenetické vyšetření může odhalit neoplastický klon (leukémie)
DNA analýza (HAX1, ELA2, FANC, DKC, RPS19)	specifické pro genetické (vrozené) diagnózy neutropenie
Snížený trypsinogen v séru, zvýšený obsah tuku ve stolici	Shwachmanův-Diamondův syndrom
Nutriční test	vitamin B ₁₂ v séru a erytrocytech a sérová hladina kyseliny listové

Tabulka 4. Nejčastější vrozené příčiny neutropenie

Nemoc	Patogeneze	Výskyt
Těžká kongenitální (Kostmannova)	mutace ELA2, GFI1, HAX1, dřeňová zástava maturace na úrovni promyelocytu	1/200 000, riziko leukémie 15–20 %
Cyklická	mutace ELA2	1/100 000, 21denní cyklus s horečkou a slizničními (bukální) defekty
Shwachmanův-Diamondův syndrom	gen SDS, selhání produkce neutrofilů	1/50 000, exokrinní insuficience pankreasu, nízká postava, metafyzární dysplazie, dřeňové selhání a riziko leukémie (15 %)
Benigní familiární	snížené uvolňování ze dřeně	common, sdružena s postižením periodontu
Blackfanův-Diamondův syndrom	mutace RPS19, který ovlivňuje ribozomální protein u 25 % rodin	1/100 000, porucha erytropoézy, neutropenie u 25–40 %, anomálie kraniofaciální a palce
Fanconiho anémie	gen FANC, defekty v DNA reparaci	1/100 000, dysplastické palce, pancytopenie, další anomálie, riziko leukémie a nádorů 25 %
Chediakiho-Higashiho syndrom	gen CHS1 – defekt lyzozomálního štěpení	vzácný, albinismus, dysfunkce NK a T-lymfocytů
Wiskottův-Aldrichův syndrom	mutace Cdc42 vazebního místa ve WASP genu, X-vázaná recesivní	1/100 000, porušený vývoj lymfocytů a maturace monocytů, ekzém, imunodeficit a trombocytopenie

Vyšetření neutropenického dítěte

Nález neutropenie v dětském věku musí být verifikován opakovaným testy a potvrzen dalším vyšetřením. Klinický stav dítěte a absolutní počet neutrofilů (ANC) jsou dva nejdůležitější faktory dalšího managementu: když je dítě v dobrém stavu, doplňující vyšetření může pokračovat v ambulantní péči. V opačném případě je nutná hospitalizace v péči hematologa. Za každé situace je *detailní anamnéza* klíčem k diagnóze. Naši povinností je zjistit konkrétní příznaky, věk prvních projevů neutropenie, její časovou charakteristiku (timing), vážnost a vliv na kvalitu života. U cyklické neutropenie bývá často pozitivní rodinná anamnéza. Vyšetření kostní dřeně má u řady pacientů zásadní význam pro jejich prognózu. Neutropenie může být jediným

nápadnějším příznakem těžkého selhání kostní dřeně. Vyšetření kostní dřeně může rovněž prokázat poruchu maturace dále než do promyelocytů u těžké kongenitální neutropenie nebo myeloidní hyperplazie s malým nebo žádným počtem tyčí nebo zralých neutrofilů u imunitní neutropenie. Cytogenetické vyšetření může odhalit neoplastický klon (leukemie).

Jaké otázky klást při vyšetření dítěte s neutropenií:

- Začátek onemocnění
- Ve kterém věku mělo dítě první infekci?
 - Mělo dítě někdy při vyšetření krevního obrazu normální počet neutrofilů?
- Timing
- Jak časté jsou infekce?

- Lze vystopovat určitou pravidelnost? Místo infekce
- Kde lze pozorovat příznaky infekce:
 - Pahýl pupečníku
 - Ulcerace bukální sliznice, stomatitida
 - Faryngitida, tonzilitida
 - Otitis media
 - Kožní abscesy, perirektální abscesy
 - Peritonitida
 - Meningitida
- Vážnost infekcí
- Jak často léčba infekce vyžadovala antibiotika?
- Muselo být dítě někdy pro infekci hospitalizováno?
- Byly některé infekční epizody život ohrožující?

Kvalita života

- Jsou infekce častou příčinou přerušení školní docházky?

Zdravotní stav

- Je diagnostikována porucha růstu?
- Lze z anamnézy zjistit přítomnost objemných nebo mastných stolic?

Rodinná anamnéza

- Trpí někdo z rodiny na opakované infekce?
- Byla u někoho z rodiny prokázána neutropenie?
- Byl u někoho v rodině diagnostikován stav zapříčiňující chronickou neutropenii?
- Léčil se někdo z rodiny na autoimunitní onemocnění?

Toxiny

- Užívalo dítě nějaké medikamenty?
- Užívalo dítě někdy léčivé prostředky, bylinné preparáty nebo doplňky stravy?

Při fyzikálním vyšetření dítěte s neutropenií se zaměříme na posouzení růstu podle percentilových tabulek, zda není dítě dysmorfické, zda nejsou přítomny kostní abnormality (Fanconiho anémie, Shwachmanův-Diamondův syndrom), zda nejsou změny na nehtech, kůži nebo dentici (dyskeratosis congenita), zda není přítomna mukokutánní infekce, zda nehmatáme hepatomegalii (střádání glykogenu) nebo splenomegalii. Některá speciální vyšetření jsou uvedena v chronologickém postupu v tabulce 3.

Doporučení pro praxi

Každá zjištěná neutropenie v dětském věku by měla být objasněna a potvrzena opakovaným

vyšetřením. Každé dítě s opakovanými infekty, které jsou v laboratorním vyšetření doprovázeny neutropenií, by mělo být konzultováno s dětským hematologem. Detailní anamnéza bývá často klíčem ke správné diagnóze a při rozhovoru s rodičem nemocného dítěte bychom neměli opomenout některé specifické otázky. Měli bychom pamatovat, že mnoho virových, bakteriálních i protozoárních infekcí může být doprovázeno neutropenií, nebo může být pozorována po jejich odeznění. Dále bychom měli pamatovat, že mnoho léků, které běžně používáme v pediatrické praxi, může být příčinou léky indukované neutropenie. Leukopenie s počtem **méně než $5 \times 10^9/\text{litr}$** je pro posouzení možného rizika vážnosti infekce stejně důležitým laboratorním faktorem, jakým je leukocytóza $> 15 \times 10^9/\text{litr}$. Zejména v mladém kojeneckém věku (do 3. měsíce života) má při managementu infekce srovnatelný vypovídající charakter jako toxický (septický) vzhled dítěte a stále častěji je zařazována do diagnosticko-léčebných doporučených postupů pro tento věk.

Literatura

1. Sheen JM, Kuo HC, Yu HR, et al. Prolonged acquired neutropenia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(7): 1284–1288.
2. Vlachá V, Feketea G. The clinical significance of non-malignant neutropenia in hospitalized children. *Ann Hematol* 2007; 86(12): 865–870.
3. James RM, Kinsey SE. The investigation and management of chronic neutropenia in children. *Arch Dis Child* 2006; 91: 852–858.
4. Taniuchi S, Masuda M, Hasui M, et al. Differential diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: comparison with congenital neutropenia. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1179–1182.

5. Tanaka F, Goto H, Yokosuka T. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2009; 90: 311–317.

6. Rivers A, Slayton B. Congenital cytopenias and bone marrow failure syndrome. *Semin Perinatol* 2009; 33: 20–28.

7. Townshend J, Clark J, Cant A, et al. Congenital neutropenia. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008; 93: 14–18.

8. Lee XH, Lee HB, Kim JY, et al. Antibiotic-induced severe neutropenia with multidrug-dependent antineutrophil antibodies developed in a child with *Streptococcus pneumoniae* infection. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 975–978.

9. Fischer C, Meylan P, Graz MB, et al. Severe postnatally acquired cytomegalovirus infection presenting with colitis, pneumonitis and sepsis-like syndrome in a extremely low birthweight infant. *Neonatology* 2010; 97: 339–345.

10. Seidel M, Minkov M, Witt V, et al. Granulocyte transfusions in children and young adults: does the dose matter? *J Pediatr Hematol/Oncol* 2009; 31(3): 166–172.

11. Robinson SP, Marks DI. Granulocytes transfusions in the G-CSF era. Where do we stand? *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 839–846.

12. Andersohn F, Konzen C, Garde E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657–665.

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

Dětská klinika LF UP a FN
Puškinova 5, 775 20 Olomouc
vladimir.mihal@fnol.cz

