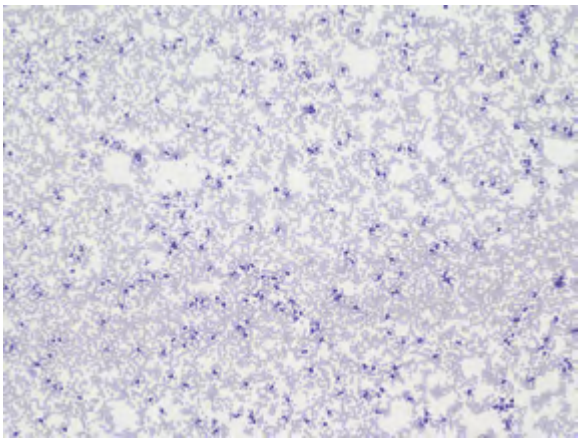
LABOKLIN aktuell

Info 3/2018

Diagnostika leukocytózy

Leukocytóza je definována zvýšením počtu bílých krvinek (leukocytů) v periferní krvi.

Leukocytóza je relativně nespecifický pojem, a proto by měl být vždy proveden diferenciální rozpočet leukocytů a následná klasifikace leukocytů.



Obrázek č. 1: krevní nátěr psa, leukocytóza, 100x zvětšení, barveno Diff-Quickem

Leukocytózu můžeme dělit podle původu na:

- Fyziologickou leukocytózu
- Stresový leukogram
- Zánětlivou odpověď
- Nádorový proces z leukocytů (hematopoetický tumor)

Pro správnou diagnostiku a individuální zpracování výsledků jsou důležité:

- Detailní anamnéza, vyšetření a zahrnutí všech dalších předchozích nálezů
- Krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu
- Morfologické vyšetření krve na základě čerstvého krevního nátěru vyhotoveného v praxi a následně vyšetřeného odborníkem (klinickým patologem)
- Následná kontrola diferenciálního rozpočtu krvinek
- Interpretace nálezu v korelaci s klinickým stavem pacienta (neléčíme laboratorní nálezy, ale klinické příznaky pacienta)

Fyziologická leukocytóza

Fyziologickou leukocytózu spouští v rámci bojové a útěkové reakce („fight or flight“) hormony adrenalin a noradrenalin. Změny v diferenciálním rozpočtu leukocytů podmíněné katecholaminy, jsou známé především u koček, koní a mláďat. Typická je mírná neutrofilie (segmenty bez posunu doleva), stejně jako lymfocytóza. Neutrofilie je podmíněná vyplavením neutrofilů do krevního řečiště. Lymfocytóza vzniká uvolněním lymfocytů do krevního řečiště ze sleziny. Tyto změny jsou přechodné a mizí většinou do 30 minut (poté, co se zvíře uklidnilo).

Stresový leukogram

Stresový leukogram je vyvolán endogenními (akutní/chronicky, často nemocná zvířata; hyperadrenokorticismus) nebo exogenními (terapie) kortikosteroidy. Stresový

leukogram je často charakterizován neutrofilií, monocytózou, lymfopenií a eozinopenií. Ne u všech zvířat se vyskytují všechny změny současně. Nejčastěji pozorujeme neutrofilii a lymfopenii. Monocytózu pozorujeme především u psů, ojediněle u koček a pouze výjimečně u koní a skotu.

Stejně jako u fyziologické leukocytózy je neutrofilie podmíněná přesunem neutrofilů do krevního řečiště. Navíc dochází k vyššímu vyplavování neutrofilů z kostní dřeně. Lymfopenie vzniká díky různým mechanismům, např. sníženým uvolňováním z mízních uzlin nebo zvýšenou apoptózou na základě zvýšené koncentrace steroidů v organismu.

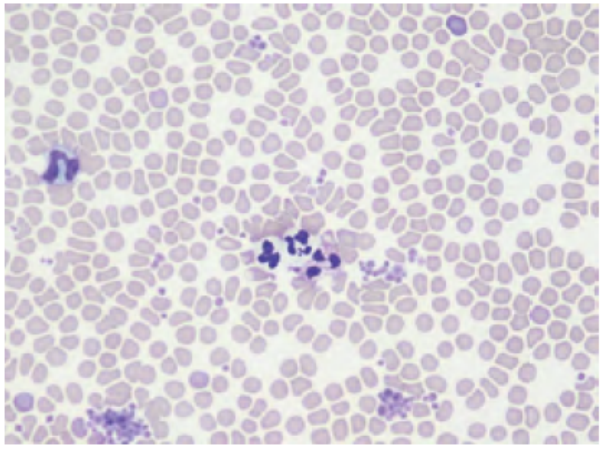
Také stresový leukogram je většinou přechodná změna, může ovšem perzistovat u chronicky stresovaných/nemocných zvířat.

Zánětlivá reakce

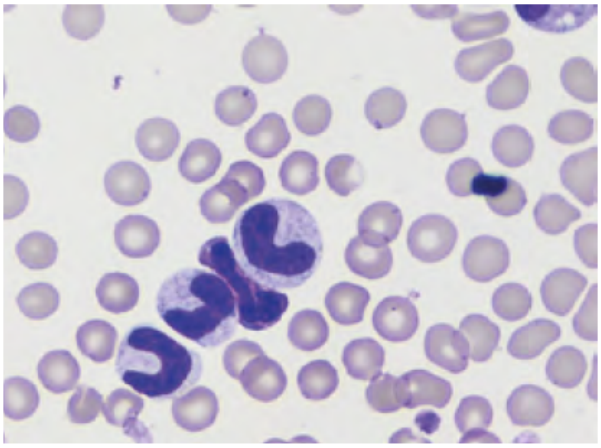
Změny v diferenciálním rozpočtu bílých krvinek se vyskytují nejčastěji během zánětlivých procesů. Vyskytují se hlavně u systémových a jen zřídka u lokálních zánětů. Míra leukocytózy a diferenciální krevní obraz se liší podle místa původu zánětu nebo infekce. Typickou změnou v diferenciálním krevním obraze je neutrofilie s posunem doleva. Kostní dřeň uvolňuje do periferního krevního řečiště zralé (segmenty) i juvenilní (tyčky) formy neutrofilů. Čím vyšší podíl tyček, tím silnější je zánětlivý stimul. Z hlediska morfologie se mohou vyskytovat toxické změny neutrofilů (Döhleho tělíska; pěnovitá, vakuolární, bazofilní cytoplazma).

Zvýšené množství monocytů pozorujeme často u chronických onemocnění nebo při odeznívání onemocnění. Také trombocytóza má často zánětlivou příčinu nebo může být následkem chronického krvácení nebo nádorového procesu.

Příčinou zánětu mohou být infekční příčiny, ale také imunitně zprostředkované procesy, neoplazie, nekrózy a reakce na cizí těleso.



Obrázek č. 2: krevní nátěr psa, 2 segmentované neutrofily a 1 eozinofilní granulocyt, malé agregáty trombocytů, 500x zvětšení, barveno Diff-Quickem



Obrázek č 3: krevní nátěr psa, 2 segmentované neutrofily, jeden metamyelocyt, mezi nimi jeden segmentovaný eozinofil, 1000x zvětšení, barveno Diff-Quickem

Nádorové onemocnění z leukocytů

V periferní krvi se mohou manifestovat lymfoproliferativní a myeloproliferativní choroby. Lymfoproliferativní onemocnění dále dělíme na akutní a chronické lymfoidní leukemie, lymfomy a myelomu příbuzné choroby podle toho, jestli vycházejí z prekurzorů nebo zralých lymfocytů včetně plazmatických buněk. Myeloproliferativní choroby se nejčastěji manifestují jako akutní nebo chronické myeloidní leukemie vycházející z erytrocytů, trombocytů, granulocytů, monocytů a jejich prekurzorů.

Leukemie je obvykle maligní onemocnění kostní dřeně, které je charakterizované neoplastickou proliferací myeloidních nebo lymfoidních krevních buněk a dle přesného typu také změnami fyziologické hematopoézy. Může ale vznikat primárně také ve slezině (např. Chronická T-lymfocytární leukémie, T-CLL) nebo jiných orgánech. V některých případech je pozorována společně s postižením mízních uzlin jako např. u chronické lymfocytární leukemie a malobuněčného lymfomu, které představují jeden typ nádorového onemocnění. Terapie a prognóza je výrazně závislá na přesném typu pozorovaného onemocnění. Například u chronické T-lymfocytární leukemie (T-CLL) může být střední doba přežívání tři roky, u akutní nediferencované leukemie (AUL) klesá přibližně na 30 dní. Pokud leukemie postihuje kostní dřeň, dochází často k útlumu krvetvorby ostatních krevních řad a rozvíjí se současně anémie, trombocytopenie, neutropenie, často ve formě bi – nebo pancytopenie.

Jako lymfom označujeme nádorovou proliferaci lymfocytů, které vznikají jak v lymfatických strukturách (mízní uzliny, slezina, brzlík), tak v dalších orgánech (kůže, trávicí trakt, respirační trakt). Pozorované může být také postižení periferní krve a kostní dřeně, infiltrace ostatních, především lymfatických orgánů však obvykle dominuje. Příkladem lymfomu s častým postižením periferní krve je např. nodální T-zonární lymfom (TZL) nebo Sézaryho syndrom (SS), u nichž je součástí onemocnění a nemá žádný prognostický význam.

Hematopoetické proliferace v krvi můžeme rozdělovat také podle následujících kritérií:

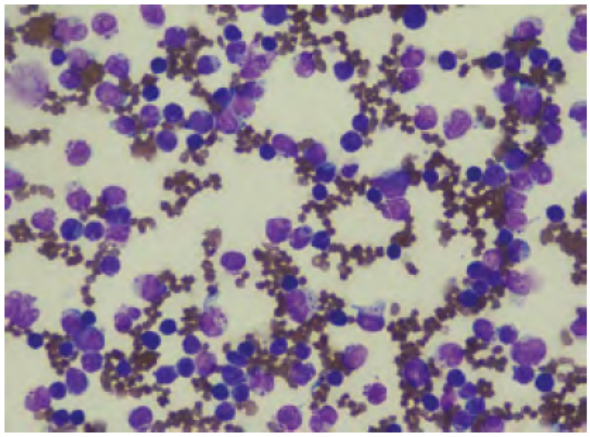
- podle klinického průběhu onemocnění (akutní a chronická leukemie, leukemizace některých lymfomů, např. difúzního velkobuněčného B-lymfomu, DLBCL)
- podle původu buněk, u kterých došlo k maligní transformaci (lymfatické: B-lymfocyty, T-lymfocyty, NK-buňky, myeloidní: erytrocyty, trombocyty, monocyty, eozinofily, neutrofily)
- podle množství maligních buněk v periferní krvi (aleukemická, subleukemická leukemická fáze onemocnění)

Nejčastější forma leukemie u psa a u kočky je chronická lymfatická leukemie (CLL), která může vznikat z T – nebo B – lymfocytů. Prognóza chronické T-lymfocytární leukemie (T-CLL) je ve srovnání s chronickou B-lymfocytární leukemií (B-CLL) lepší, což je vysvětlováno rozvojem T-CLL ze sleziny, nikoliv z kostní dřeně jako u B-CLL. CLL se nejčastěji prezentuje lymfocytózou z malých dobře diferencovaných lymfocytů a velmi často bývá náhodným nálezem zjištěnou během preventivních laboratorních vyšetření. Diferenciálně diagnosticky je vhodné

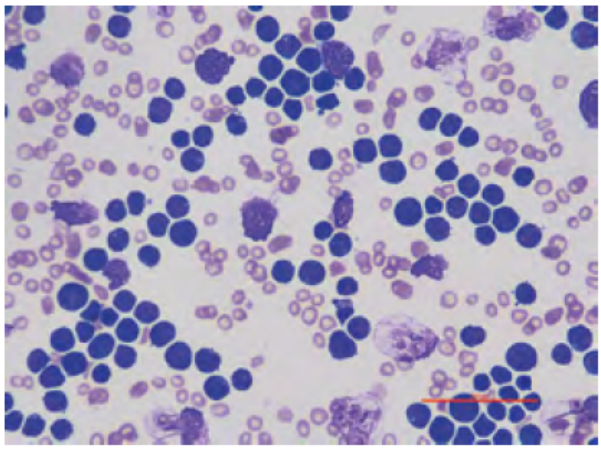
vyloučit některé infekce jako je Ehrlichia canis nebo Leishmania infanti, které se mohou manifestovat lymfocytózou a připomínat tak CLL.

Akutní forma leukemie může být lymfatického (ALL) a myeloidního původu (AML). V řadě případů nelze původ charakterizovat a hovoříme o nediferencované formě akutní leukemie (AUL). U koček jsou akutní formy spojené s virem felinní leukemie (FeLV). ALL se dle původu buněk dále dělí na formu z B-(B-ALL) nebo T-prekurzorů (T-ALL). Akutní formy leukemie se prezentují přítomností nezralých a atypických lymfatických nebo myeloidních prekurzorů v periferní krvi za současné cytopenie ostatních krevních řad. V některých případech pozorujeme aleukemickou formu leukemie, kdy nádorové buňky v periferní krvi absentují a pacient přichází v důsledku příznaků cytopenie jedné nebo více krevních řad (zvýšená únava a kolapsovité epizody u anémie, patologická krvácivost u trombocytopenie, horečka a sekundární infekce u neutropenie).

Na rozdíl od akutních forem jsou chronické leukemie (CLL) většinou lymfatického původu. Chronické myeloidní leukemie (CML) jsou u zvířat diagnostikované vzácněji, pravděpodobně proto, že se o nich často neuvažuje jako o nádorovém onemocnění. Zahrnuje totiž choroby jako je chronická neutrofilní leukemie, chronická eozinofilní leukémie, polycytémie vera a esenciální trombocytémie. Tyto choroby se mohou prezentovat neutrofilií, eozinofilií, erytrocytózou nebo trombocytózou. Řada případů chronických myeloidních leukemií je tak ignorována nebo léčena jako něco jiného. Např. chronická neutrofilní leukemie je často zaměňována se zánětlivou reakcí organismu a nevhodně léčena opakovaným podáváním antibiotik.



Obrázek č. 4: krevní nátěr kočky, chronická lymfatická leukémie z cytotoxických lymfocytů (T buňky), 500x zvětšení, barveno Diff-Quickem



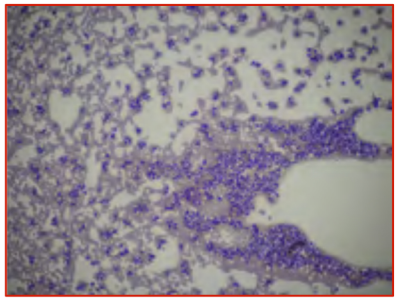
Obrázek č. 5: krevní nátěr psa, lymfatická leukémie bez další diferenciace, 500x zvětšení, barveno Diff-Quickem

Vypracování diagnózy nádorového onemocnění z leukocytů by mělo probíhat v praxi a laboratoři individuálně, na základě na sebe navazujících kroků:

- detailní anamnéza s přehledem předchozích vyšetření

- krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu
- morfologické vyšetření čerstvého krevního nátěru zhotoveného v praxi klinickým patologem
- vyloučení infekčních příčin jako je ehrlichióza a leishmanióza u psa, a FeLV a FIV u kočky
- cytologické vyšetření kostní dřeně, mízních uzlin nebo dalších postižených struktur (v závislosti na případu)
- v případě podezření na lymfoproliferativní onemocnění v krvi a kostní dřeni: průtoková cytometrie a klonalita lymfocytů (PARR)
- v případě podezření na lymfoproliferativní onemocnění z mízních uzlin a dalších orgánů: histopatologie s imunohistochemií a v indikovaných případech také PARR

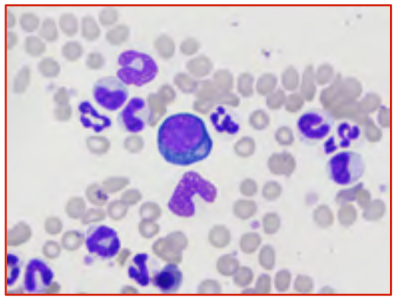
Diagnostika leukocytózy u psů a koček



krevní obraz

leukocytóza

atypické buňky



morfologie

Leukocytóza s především zralými formami buněk

toxické změny/tyčky/malý počet myeloidních raných forem

zmnožení myeloidních raných forem (až k blastům)

fyziologické ("uteč nebo bojuj")

stresový leukogram (endogenní/exogenní glukokortikoidy)

zánětlivé ložisko/horečka

ne

ano

zánět nebo infekce

diferenciace leukémie (průtoková cytometrie) *(pouze pes, neslouží k rozlišení chronické myeloidní leukémie a zánětu)*

případně klonalita lymfocytů (PARR) k vyloučení V. stádia lymfomu nebo lymfatické leukémie

cytologie kostní dřeně

LABOKLIN • LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG
Steubenstrasse 4 • Bad Kissingen • DE-97688 • E-Mail: czech@laboklin.com • www.laboklin.cz