

**VII. Hanácké dny laboratorní medicíny
„Ze života v laboratoři“
Hotel Plumlov**

Těžká neutropenie - kazuistika

Michaela Černá

Oddělení laboratorní medicíny, Nemocnice AGEL Prostějov

MUDr. Adam Kuba, Ph.D., Lenka Kořínková

Hemato-onkologická klinika + Archiv LHOK, Fakultní nemocnice Olomouc

25. 4. 2025



Kazuistika M. V., 1998

✓ anamnéza

- 25. 1. 2025 vyšetřen na LSP v Nemocnice AGEL Přerov pro náhle vzniklou silnou bolest na hrudi, pocit, že se nemůže nadechnout a pro migrénu s mírným vertigem
- OA: migrény 1-2x měsíčně, transsexual (female-on-male), stp. ovarektomii, stp. hysterektomii, stp. mastektomii bilat.
- FA: Sustanon (testosteron) inj. i.m. co 3 týdny

✓ objektivní nález

- objektivní nález v normě

provedeny odběry, vypsána žádanka na RTG S+P, **pacient předán na interní ambulanci**

Laboratorní výsledky 25. 1. 2025

✓ krevní obraz

Krevní obraz						
\$ B Leukocyty	1,15	+			4,00 - 10,00	10 ⁹ /l
\$ B Erytrocyty	5,15				4,00 - 5,80	10 ¹² /l
\$ B Hemoglobin	155,0				135,0 - 175,0	g/l
\$ B Hematokrit	0,432				0,400 - 0,500	l
B Střední objem erytrocytů	83,9				82,0 - 98,0	fl
B Množství Hb v erytrocytech	30,1				28,0 - 34,0	pg
B Konc. Hb v erytrocytech	359				320 - 360	g/l
B Distribuce erytrocytů	0,126				0,100 - 0,152	l
\$ B Trombocyty	157				150 - 400	10 ⁹ /l
B Hematokrit trombocytů	0,0016				0,0012 - 0,0035	l
B Distribuce trombocytů	10,9				9,0 - 17,0	fl
B Střední objem trombocytů	10,3				7,8 - 12,8	fl
\$ B Neutrofily relat. počet	0,390		+		0,450 - 0,700	l
\$ B Lymfocyty relat. počet	0,557				0,200 - 0,450	l
\$ B Monocyty relat. počet	0,000	+			0,020 - 0,120	l
\$ B Eosinofily relat. počet	0,009				0,000 - 0,050	l
\$ B Basofily relat. počet	0,009				0,000 - 0,020	l
B Nezral.granulocyty rel.počet	0,035				0,000 - 0,005	l
\$ B Neutrofily absol. počet	0,45	+			2,00 - 7,00	10 ⁹ /l
\$ B Lymfocyty absol. počet	0,64		+		0,80 - 4,00	10 ⁹ /l
\$ B Monocyty absol. počet	0,00		+		0,08 - 1,20	10 ⁹ /l
\$ B Eosinofily absol. počet	0,01				0,00 - 0,50	10 ⁹ /l
\$ B Basofily absol. počet	0,01				0,00 - 0,20	10 ⁹ /l
B Nezral.granulocyty abs.počet	0,04				0,00 - 0,04	10 ⁹ /l
q NLR-neutro/lymfo ratio	0,8				0,0 - 4,0	l

Laboratorní výsledky 25. 1. 2025

✓koagulace

Koagulace

\$ P D-dimery	> 35,00	I	I	I	I ⁺	0,00 - 0,50	mq FEU/l
Stanovení D-dimerů může být falešně zvýšeno přítomností revmatoidního faktoru v plazmě pacienta. Pro vyloučení plicní embolie se u pacientů nad 50 let v referenčním rozmezí hladiny D-Dimerů základní hodnota cut-off 0,500 mg/l FEU zvyšuje s každým dalším rokem věku o 0,01 mg/l FEU až do 80 let.							
\$ P Protrombinový test INR	1,45						1
\$ P Protrombinový test ratio	1,44	I	I	I ⁺	I	0,80 - 1,20	1
\$ P APTT	36,0	I	I ⁺	I		24,0 - 38,0	s
\$ P APTT - ratio	1,26	I	I	I ⁺	I	0,80 - 1,20	1

Laboratorní výsledky 25. 1. 2025

✓ biochemie

Sérum, plazma - zánět						
S,P CRP ultrasenzitivní	16,2				+	< 5,0 mg/l
Sérum, plazma - sacharidy						
\$ S,P Glukóza	6,8				+	3,5 - 5,6 mmol/l
Sérum, plazma - další vyš.						
\$ S,P Bilirubin	8,5			+		< 21,0 µmol/l
Sérum, plazma - dusík metab.						
\$ S,P Urea	4,5			+		2,1 - 7,1 mmol/l
\$ S,P Kreatinin	70			+		59 - 104 µmol/l
Sérum, plazma - spec. vyš.						
S,P Ethanol	< 0,100			+		0,000 - 0,200 g/l
Sérum, plazma - enzymy						
\$ S,P ALT	0,36			+		< 0,84 µkat/l
\$ S,P AST	0,45			+		< 0,85 µkat/l
S,P Fosfatasa alkal.	2,12			+		0,67 - 2,15 µkat/l
\$ S,P GGT	0,51			+		< 1,19 µkat/l
Sérum, plazma - kardiomarkery						
S,P NT-proBNP	159				+	0 - 125 ng/l
S,P TroponinT	3,4			+		0,0 - 14,0 ng/l
Sérum, plazma - ionty						
\$ S,P Sodík	138			+		136 - 145 mmol/l
\$ S,P Draslík	3,5			+		3,4 - 4,5 mmol/l
\$ S,P Chloridy	98			+		98 - 107 mmol/l
q Chloridy korig. Na	100,8			+		104,0 - 108,0 mmol/l
q Osmolalita-výp.	287			+		275 - 295 mmol/kg
q Osmol.efekt.-výp.	283			+		272 - 290 mmol/kg
Renální funkce						
q odhad GF dle CKD- EPI(KREA)	2,06				+	> 1,50 ml/s/1,73 m2

Zobrazovací metody 25. 1. 2025

✓ RTG S+P

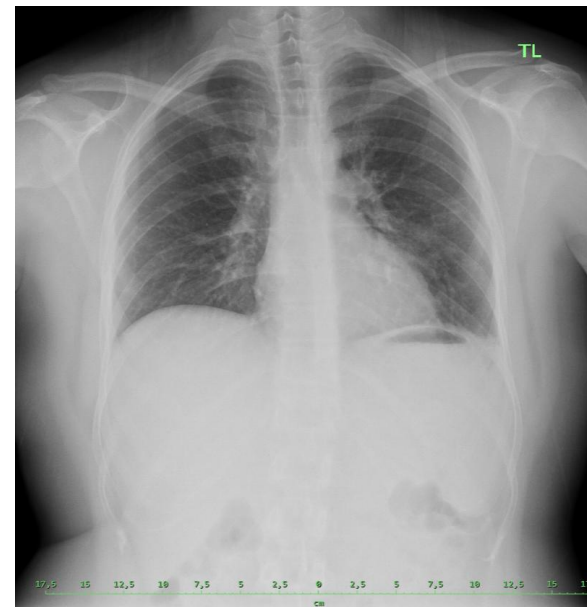
- bez patologie

✓ EKG

- SR 120/min, PQ 0,14s, qtc 0,42s, qrs 0,10s, st izo, T neg II,III,aVF, osa interemed.

✓ CT AG plicních tepen a aorty

- bez embolizace do plicnice, hrudní a abd. aorta bez aneuryzmatického rozšíření, s homogenní kontrastní náplní, stěna nerozšířená, bez disekce, není intramurální hematom



Kazuistika M. V., 1998

✓ diagnózy

- bolest na hrudi neanginozní, změny repolarizace spodní stěny a laterálně
 - ✓ akutní koronární syndrom vyloučen
 - ✓ plicní embolie vyloučena
 - ✓ nejsou známky pneumonie či pneumothoraxu
 - ✓ akutní aortální syndrom vyloučen
 - ✓ nesplněna kritéria pro perikarditidu
 - ✓ nesplňuje kritéria pro akutní pankreatitidu
- bolest hlavy
- neutropenie, elevace D-dimerů k došetření

pacient byl přijat na interní oddělení Nemocnice AGEL Přerov



Průběh hospitalizace

✓ léčba

- analgetika



✓ průběh

- druhý den hospitalizace horečka 39°C
- klinicky známky infekce HCD



Laboratorní výsledky 27. 1. 2025

✓ krevní obraz

Krevní obraz

\$ B Leukocyty	0,21	+	+	+	+	4,00 - 10,00	10 ⁹ /l
\$ B Erytrocyty	4,91		+	+		4,00 - 5,80	10 ¹² /l
\$ B Hemoglobin	144,0		+	+		135,0 - 175,0	g/l
\$ B Hematokrit	0,407		+	+		0,400 - 0,500	l
B Střední objem erytrocytů	82,9		+	+		82,0 - 98,0	fl
B Množství Hb v erytrocytech	29,3		+	+		28,0 - 34,0	pg
B Konc. Hb v erytrocytech	354		+	+		320 - 360	g/l
B Distribuce erytrocytů	0,126		+	+		0,100 - 0,152	l
B Trombocyty	74	+	+	+	+	150 - 400	10 ⁹ /l
Počet trombocytů z analyzátoru nemusí odpovídat skutečnosti, nelze vyloučit přítomnost shluků, bude ověřeno mikroskopicky. Mikroskopicky nebyly nalezeny shluky trombocytů. Nízký počet destiček z analyzátoru odpovídá skutečnosti.							
B Trombocyty-mikroskopicky	Shluky NE						-
B Hematokrit trombocytů	0,0007	+	+	+	+	0,0012 - 0,0035	l
B Distribuce trombocytů	12,6		+	+		9,0 - 17,0	fl
B Střední objem trombocytů	9,9		+	+		7,8 - 12,8	fl
\$ B Neutrofily relat. počet	0,047	+	+	+	+	0,450 - 0,700	l
\$ B Lymfocyty relat. počet	0,810		+	+	+	0,200 - 0,450	l
\$ B Monocyty relat. počet	0,095		+	+		0,020 - 0,120	l
\$ B Eosinofily relat. počet	0,000		+	+		0,000 - 0,050	l
\$ B Basofily relat. počet	0,048		+	+	+	0,000 - 0,020	l
B Nezral.granulocyty rel.pčet	---		+	+		0,000 - 0,005	l
\$ B Neutrofily absol. počet	0,01	+	+	+	+	2,00 - 7,00	10 ⁹ /l
\$ B Lymfocyty absol. počet	0,17	+	+	+	+	0,80 - 4,00	10 ⁹ /l
\$ B Monocyty absol. počet	0,02		+	+		0,08 - 1,20	10 ⁹ /l
\$ B Eosinofily absol. počet	0,00		+	+		0,00 - 0,50	10 ⁹ /l
\$ B Basofily absol. počet	0,01		+	+		0,00 - 0,20	10 ⁹ /l
B Nezral.granulocyty abs.pčet	---		+	+		0,00 - 0,04	10 ⁹ /l

Laboratorní výsledky 27. 1. 2025

✓ biochemie

Sérum, plazma - zánět						
S,P CRP ultrasenzitivní	195,7				< 5,0	mq/l
S,P Prokalcitonin	31,49				0,00 - 0,05	µq/l
Sérum, plazma - dusík metab.						
\$ S,P Urea	2,4				2,1 - 7,1	mmol/l
\$ S,P Kreatinin	59				59 - 104	µmol/l
Sérum, plazma - kardiomarkery						
S,P TroponinT	6,8				0,0 - 14,0	ng/l
Sérum, plazma - ionty						
\$ S,P Sodík	134				136 - 145	mmol/l
\$ S,P Draslík	3,6				3,4 - 4,5	mmol/l
\$ S,P Chloridy	99				98 - 107	mmol/l
q Chloridy korig. Na	104,9				104,0 - 108,0	mmol/l
Renální funkce						
q odhad GF dle CKD-EPI(KREA)	2,21				> 1,50	ml/s/1,73 m2

Zobrazovací metody 27. 1. 2025

✓ sono žil DKK

- známky hluboké žilní flebotrombózy ve vyšetřovaném rozsahu DKK neprokázány

✓ CT mozku

- nejsou známky čerstvé haemorhagie nitrolebně či patol. nitrolební kolekce



Zobrazovací metody 27. 1. 2025

✓ transtorakální echokardiografie

- bez dilatace, bez hypertrofie, se symetrickou radiální kontraktilitou, longitudinální rychlosti v normě, EF 65 %, diastolická funkce: bez dysfunkce, metriky v normě, bez PH, bez systolické dysfunkce PK, stopová mi reg, ao inc do 1/4 LS úzkým jetem: lehká
- vzhledem k lehké ao ins. vhodná za 2 roky echo kontrola ve spádu

Průběh hospitalizace

✓ neurologické konzilium 27. 1. 2025

- v.s. tenzní cefalea od 25.1.2025 u pac. s akut. Infektem a leukopenií, dále trombocytopenie, výrazná elevace d-dimerů, v obj. neurol. t.č. nihil patol, ameningeální
- k doš. CT mozku s venografií



provedeny odběry sérologie včetně HIV a biologický materiál k bakteriologickému vyšetření včetně hemokultur

Průběh hospitalizace

✓ diagnóza

- febrilní neutropenie

✓ léčba

- Ampicilin 250mg/62,5 mg por plv sus p.o.,
změna na Piperacilin/Tazobactam inj. i.v.
- Mycomax 100 mg tbl. p.o.
- Zarzio 48 MIU inj. s.c. (G-CSF)



Zobrazovací metody 28. 1. 2025

✓ CT venografie 28. 1 2025

- při CT vyšetření mozku neprokazujeme patol. heterogenní změny, postkontrastně bez ložiskových struktur. změn
- nejsou známky čerstvé hemorhagie
- při CT venografii sinus sagitalis inferior gracilnější, ostatní žilní splavy s homogenní náplní, bez známek trombozy



Průběh hospitalizace

✓ ORL vyšetření 29. 1. 2025

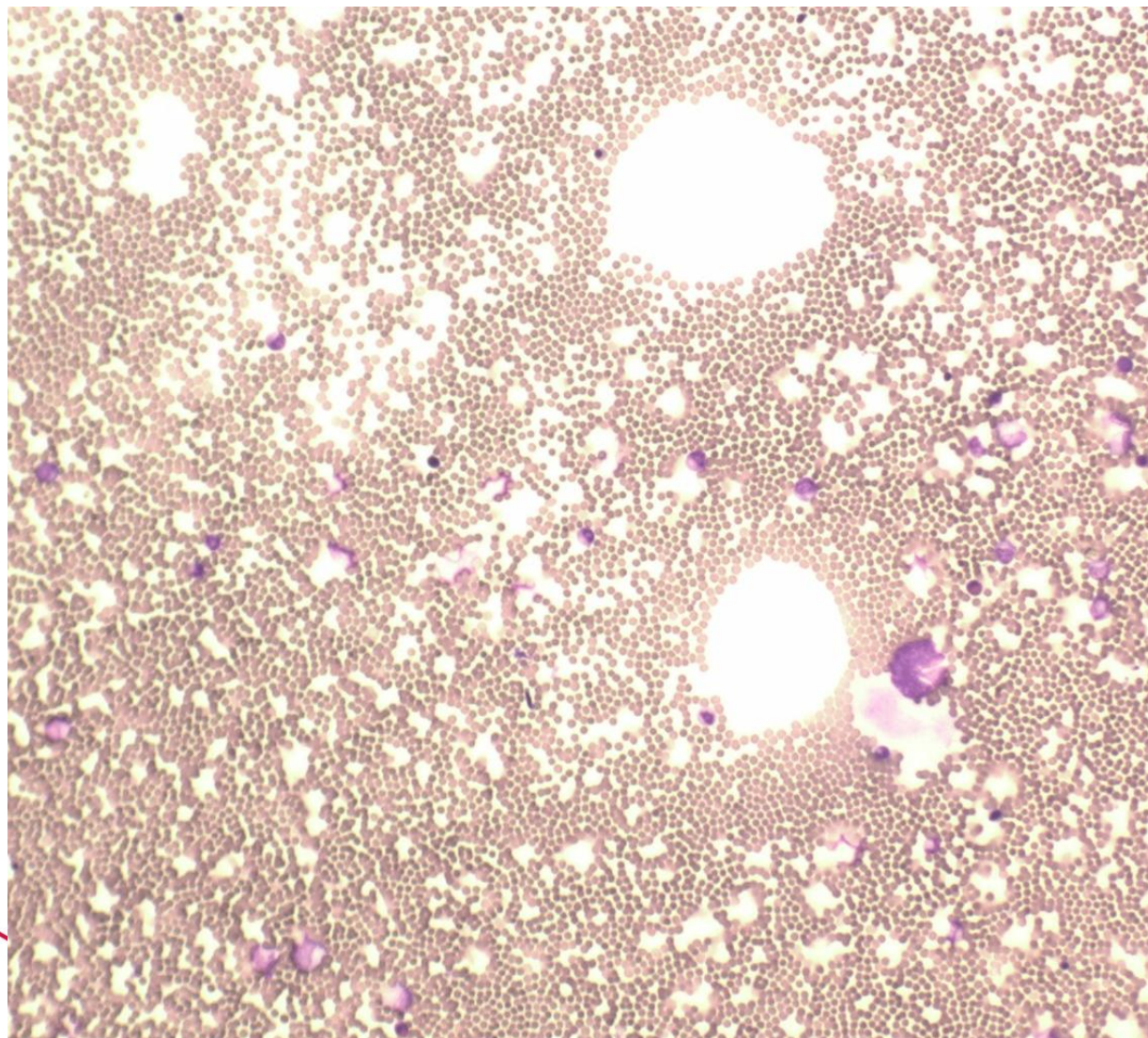
- ORL nález klidný, nevysvětluje elevaci CRP, prokalcitonin včera již s poklesem



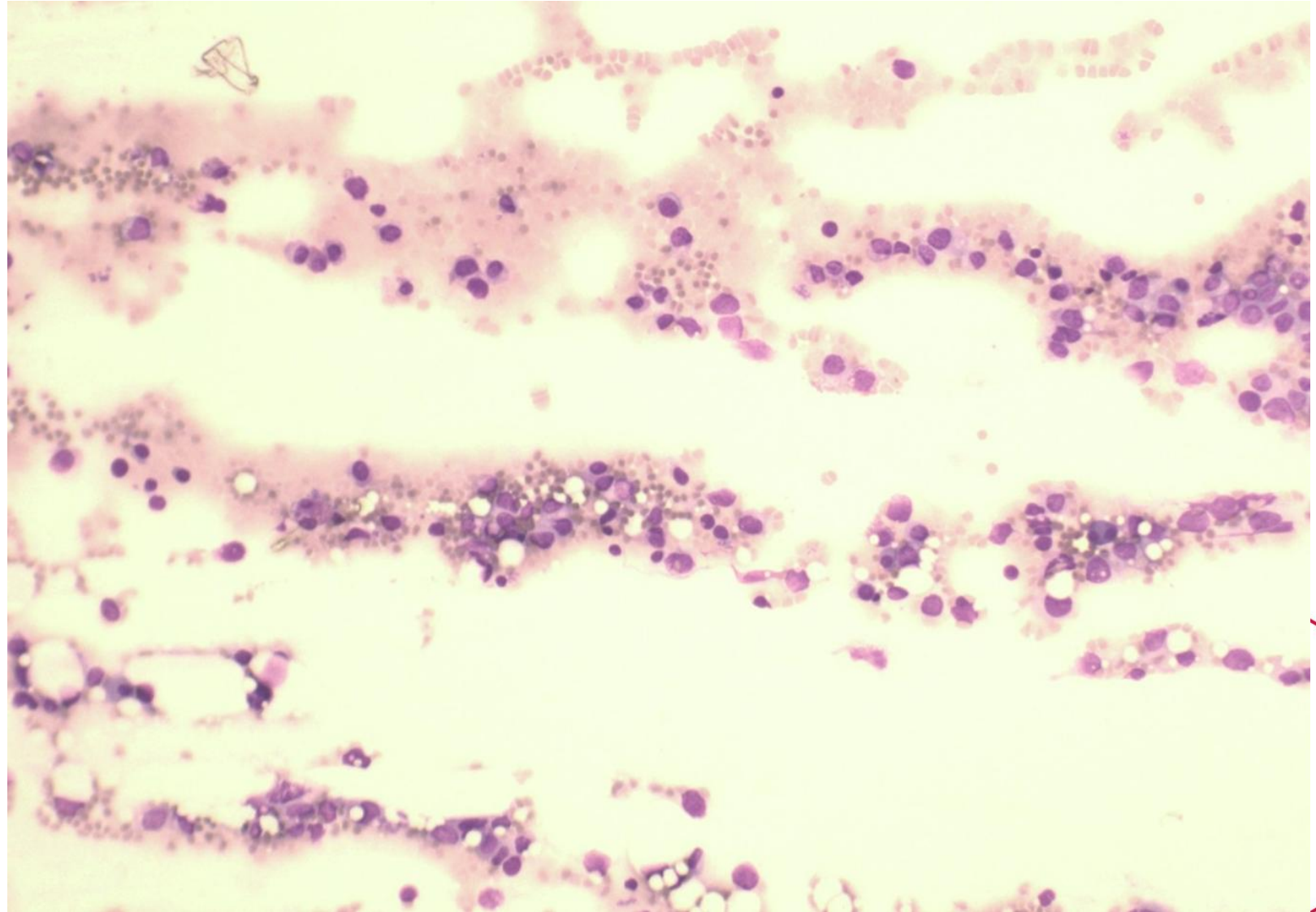
Sternální punkce 28. 1. 2025

✓ cytologie

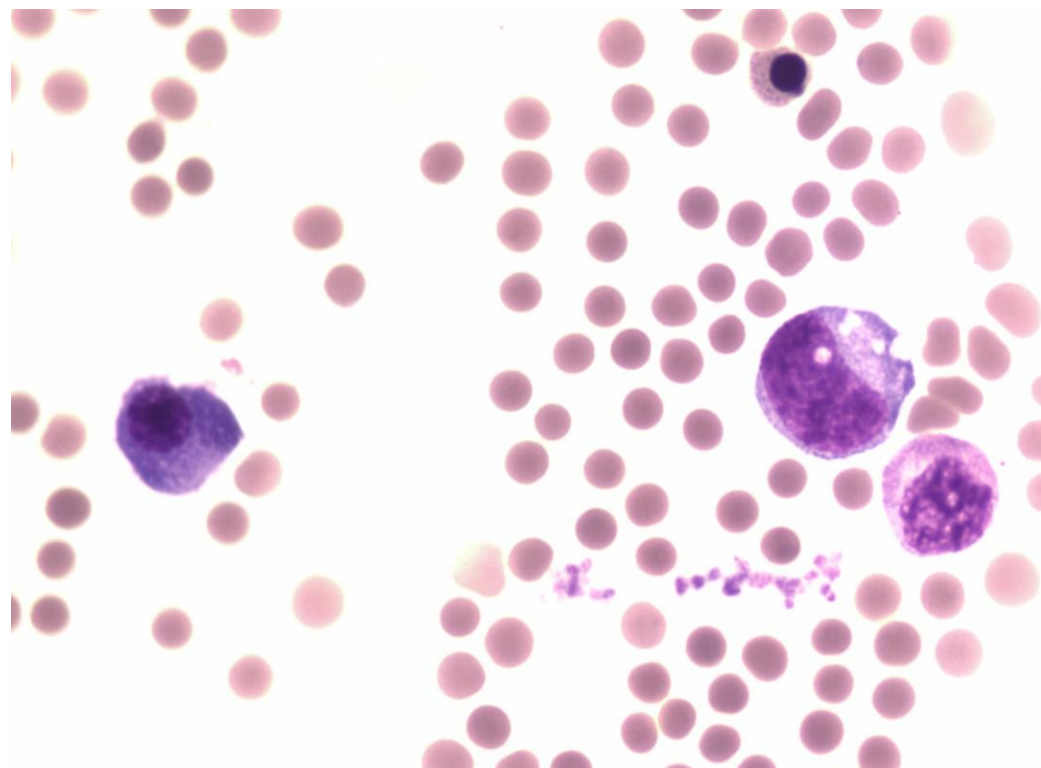
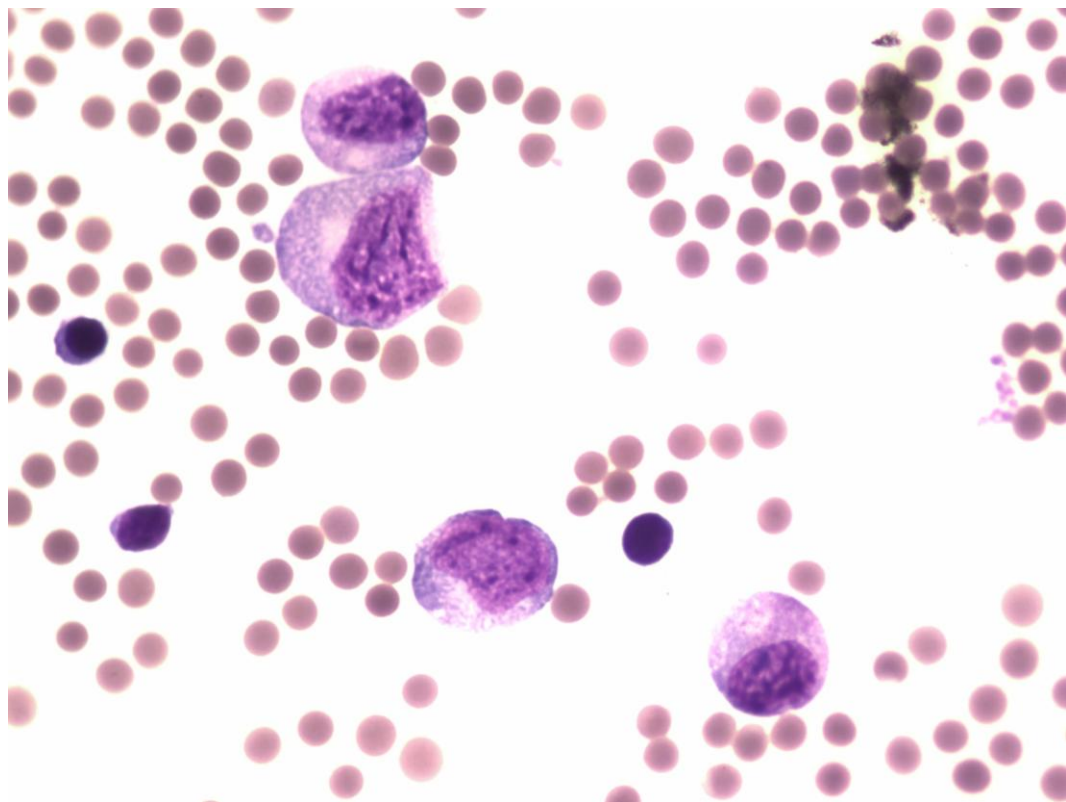
- mírně hypocelulární nátěr kostní dřeně, erythropoeza redukována, výrazná dysplazie granulocytární řady na úrovni promyelocytů, myelocytů a metamyelocytů, blasty 6% (stp. aplikaci G-CSF) dysplazie megakaryocytární řady



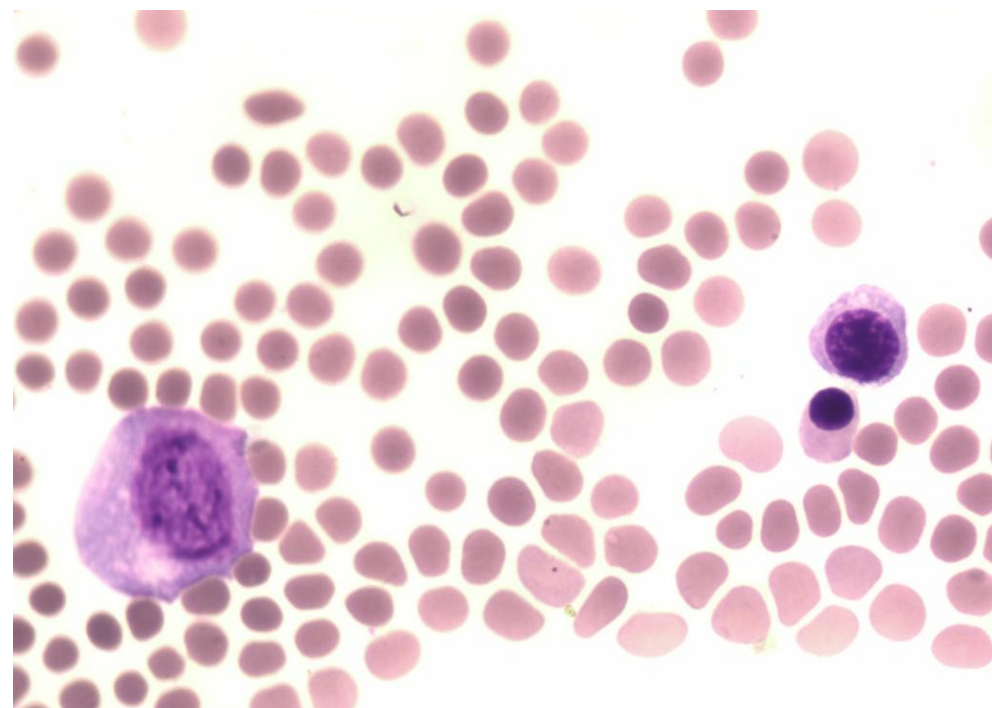
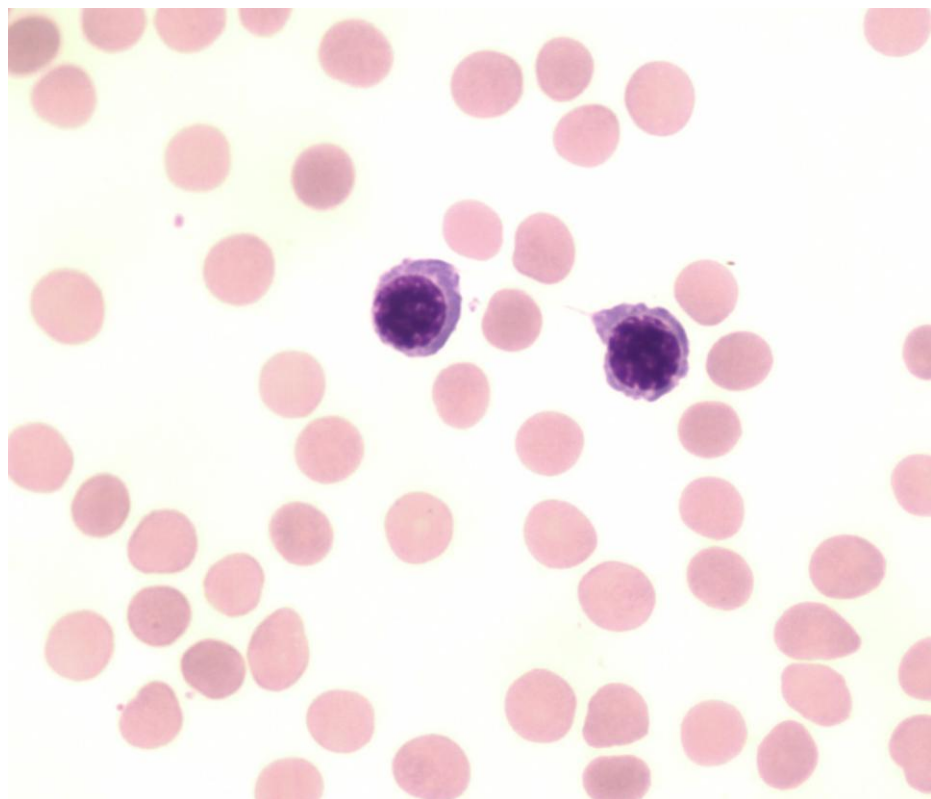
Sternální punkce 28. 1. 2025



Sternální punkce 28. 1. 2025



Sternální punkce 28. 1. 2025



Sternální punkce 28. 1. 2025

✓ imunofenotypizace

- bez průkazu monoklonální B lymfocytární populace
- v KD nacházíme 4,5% myeloblastů CD34+ a posun ve vyžívání granulocytární řady
- v KD nacházíme 1,2% plasmatických buněk, které vykazují polyklonální charakter
- pozn. nález může být ovlivněn předchozí aplikací růstového faktoru, nutno korelovat s cytogenetickým a mol. biolog. vyš.

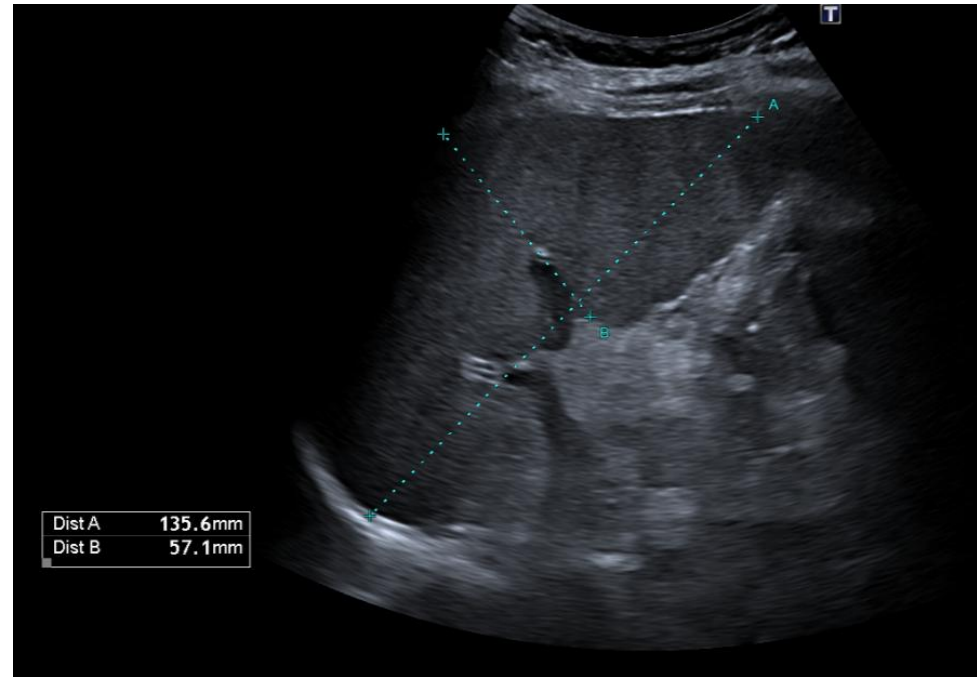
✓ cytogenetika + FISH

- vyšetření karyotypu a FISH vyšetření neprokázalo přítomnost chromozomových aberací

Zobrazovací metody 30. 1. 2025

✓ sono břicha

- zvětšená slezina 135x57 mm, jinak normální nález



Laboratorní výsledky 30. 1. 2025

✓koagulace

Koagulace

\$ P D-dimery	14,34				*	0,00 - 0,50	mq FEU/l
Stanovení D-dimerů může být falešně zvýšeno přítomností revmatoidního faktoru v plazmě pacienta. Pro vyloučení plicní embolie se u pacientů nad 50 let v referenčním rozmezí hladiny D-Dimerů základní hodnota cut-off 0,500 mg/l FEU zvyšuje s každým dalším rokem věku o 0,01 mq/l FEU až do 80 let.							
\$ P Protrombinový test INR	1,10						1
\$ P Protrombinový test ratio	1,10		*			0,80 - 1,20	1
\$ P APTT	32,5		*			24,0 - 38,0	s
\$ P APTT - ratio	1,14		*			0,80 - 1,20	1
\$ P Fibrinogen	2,68		*			1,80 - 4,20	g/l
P Trombinový test	16,4		*			14,0 - 18,0	s

✓biochemie

Sérum, plazma - zánět

S,P CRP ultrasenzitivní	222,3				*	< 5,0	mq/l
S,P Prokalcitonin	6,07				*	0,00 - 0,05	uq/l

Sérum, plazma - dusík metab.

\$ S,P Urea	2,1		*			2,1 - 7,1	mmol/l
\$ S,P Kreatinin	57		*			59 - 104	μmol/l

Sérum, plazma - ionty

\$ S,P Sodík	138		*			136 - 145	mmol/l
\$ S,P Draslík	3,6		*			3,4 - 4,5	mmol/l
\$ S,P Chloridy	100		*			98 - 107	mmol/l
q Chloridy korig. Na	102,9		*			104,0 - 108,0	mmol/l
S,P Fosfor	0,72		*			0,81 - 1,45	mmol/l
S,P Hořčík	0,75		*			0,66 - 1,07	mmol/l

Renální funkce

q odhad GF dle CKD- EPI(KREA)	2,24			*		> 1,50	ml/s/1,73 m2
-------------------------------	------	--	--	---	--	--------	--------------

Laboratorní výsledky 31. 1. 2025

✓ krevní obraz

Krevní obraz						
\$ B Leukocyty	1,29	+				4,00 - 10,00 10 ⁹ /l
\$ B Erytrocyty	5,03			+		4,00 - 5,80 10 ¹² /l
\$ B Hemoglobin	145,0			+		135,0 - 175,0 g/l
\$ B Hematokrit	0,414			+		0,400 - 0,500 l
B Střední objem erytrocytů	82,3			+		82,0 - 98,0 fl
B Množství Hb v erytrocytech	28,8			+		28,0 - 34,0 pg
B Konc. Hb v erytrocytech	350			+		320 - 360 g/l
B Distribuce erytrocytů	0,123			+		0,100 - 0,152 l
\$ B Trombocyty	72		+			150 - 400 10 ⁹ /l
B Hematokrit trombocytů	0,0008		+			0,0012 - 0,0035 l
B Distribuce trombocytů	15,9			+		9,0 - 17,0 fl
B Střední objem trombocytů	11,8			+		7,8 - 12,8 fl
\$ B Neutrofily relat. počet	0,023	+				0,450 - 0,700 l
\$ B Lymfocyty relat. počet	0,829				+	0,200 - 0,450 l
\$ B Monocyty relat. počet	0,140				+	0,020 - 0,120 l
\$ B Eosinofily relat. počet	0,000			+		0,000 - 0,050 l
\$ B Basofily relat. počet	0,008			+		0,000 - 0,020 l
B Nezral.granulocyty rel.počet	0,000			+		0,000 - 0,005 l
\$ B Neutrofily absol. počet	0,03		+			2,00 - 7,00 10 ⁹ /l
\$ B Lymfocyty absol. počet	1,07			+		0,80 - 4,00 10 ⁹ /l
\$ B Monocyty absol. počet	0,18			+		0,08 - 1,20 10 ⁹ /l
\$ B Eosinofily absol. počet	0,00			+		0,00 - 0,50 10 ⁹ /l
\$ B Basofily absol. počet	0,01			+		0,00 - 0,20 10 ⁹ /l
B Nezral.granulocyty abs.počet	0,00			+		0,00 - 0,04 10 ⁹ /l
q NLR-neutro/lymfo ratio	0,0			+		0,0 - 4,0 l
B_KO s diff	proveden					-

Průběh hospitalizace

✓ závěr

- vyloučena HŽT, embolie plicní, akutní aortální syndrom, akutní koronární syndrom, trombóza žilních splavů mozku
- vyloučená akutní leukémie
- mikrobiologické odběry byly negativní

domluven překlad na Hemato-onkologickou kliniku FN Olomouc

Hospitalizace na HOK FN Olomouc

✓ průběh

- zvažováno systémové onemocnění
- PCR virologie (EBV, CMV, HHV6, PB19, ADV, HSV1+2, VZV) opakovaně negativní
- pokračováno v G-CSF – Zarzio 30 MIU inj. s.c. a nově kortikoidy – pulsy Dexamethasonu (18mg/den, 4 dny) s výrazným zlepšením KO
- rozvoj těžké hypofibrinogenémie se substitucí
- s pacientem domluveno propuštění domů



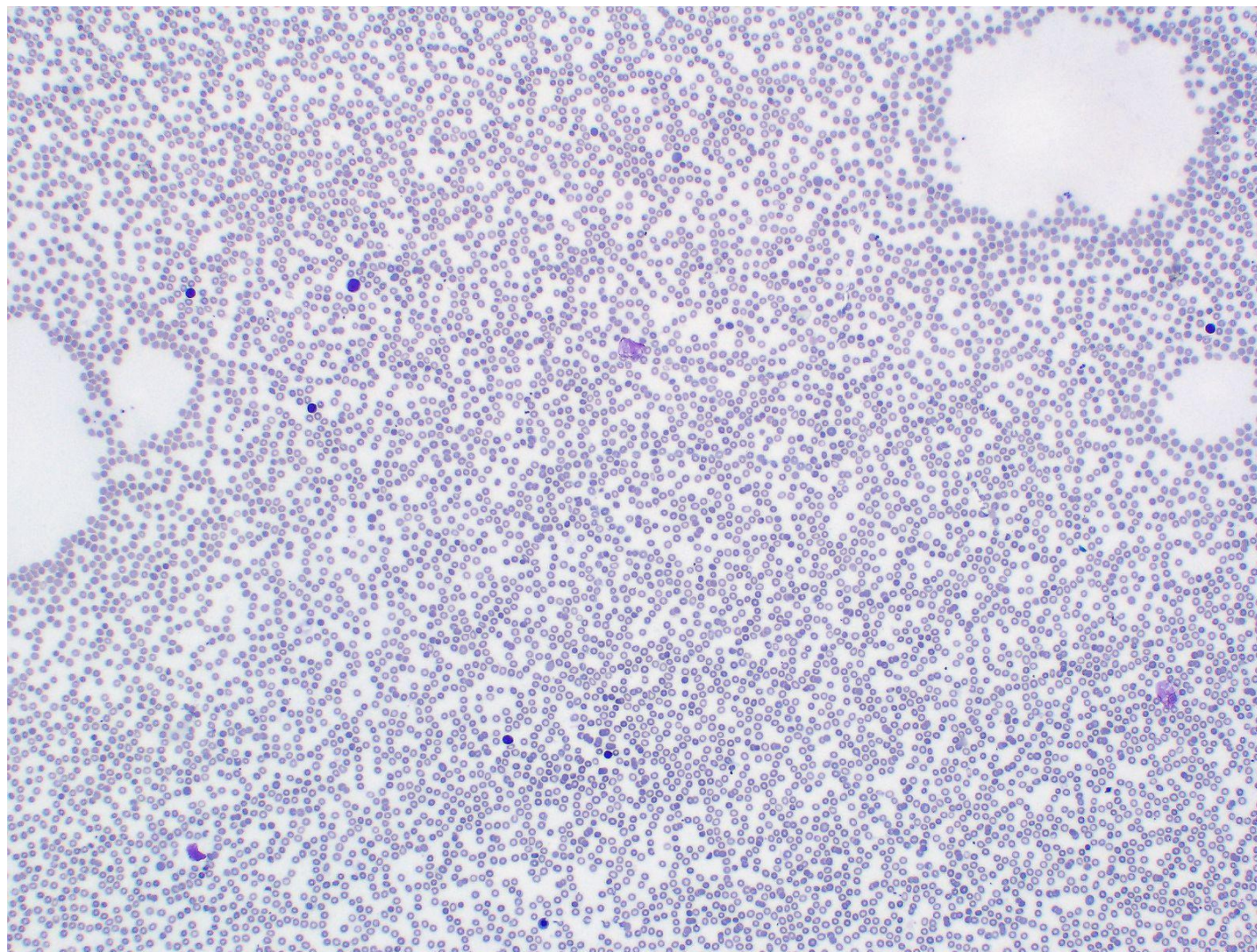
Hospitalizace na HOK FN Olomouc

✓ komplikace

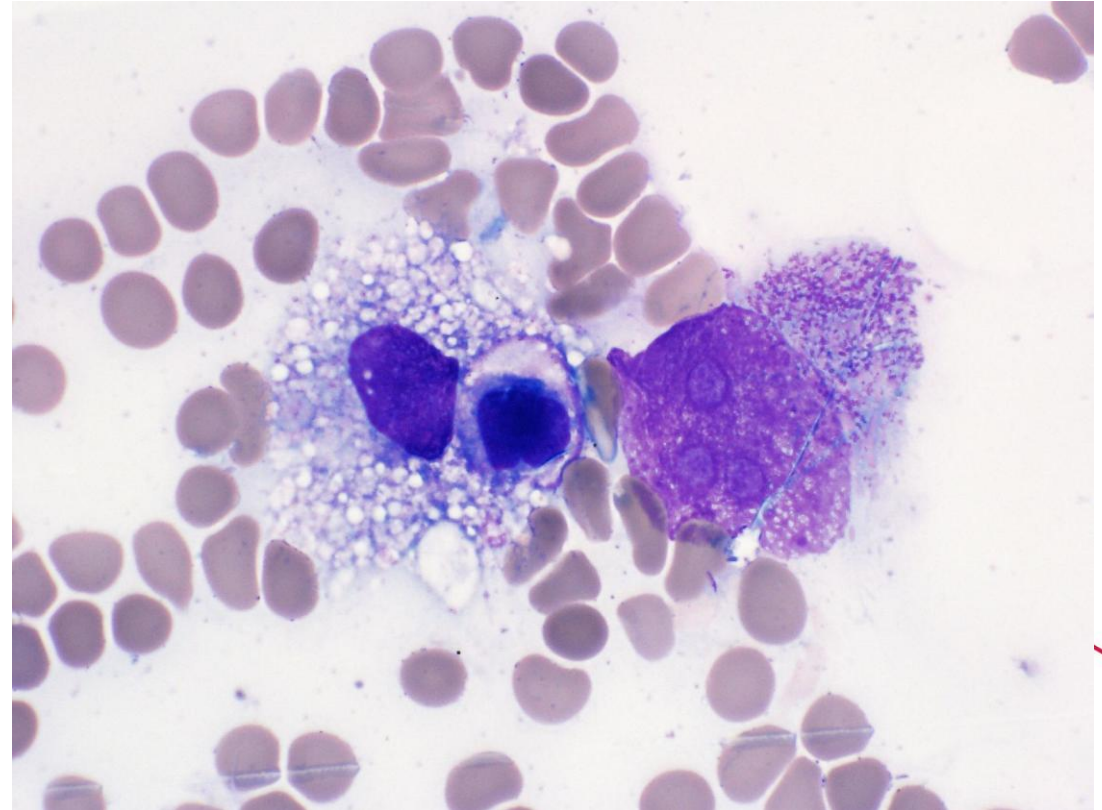
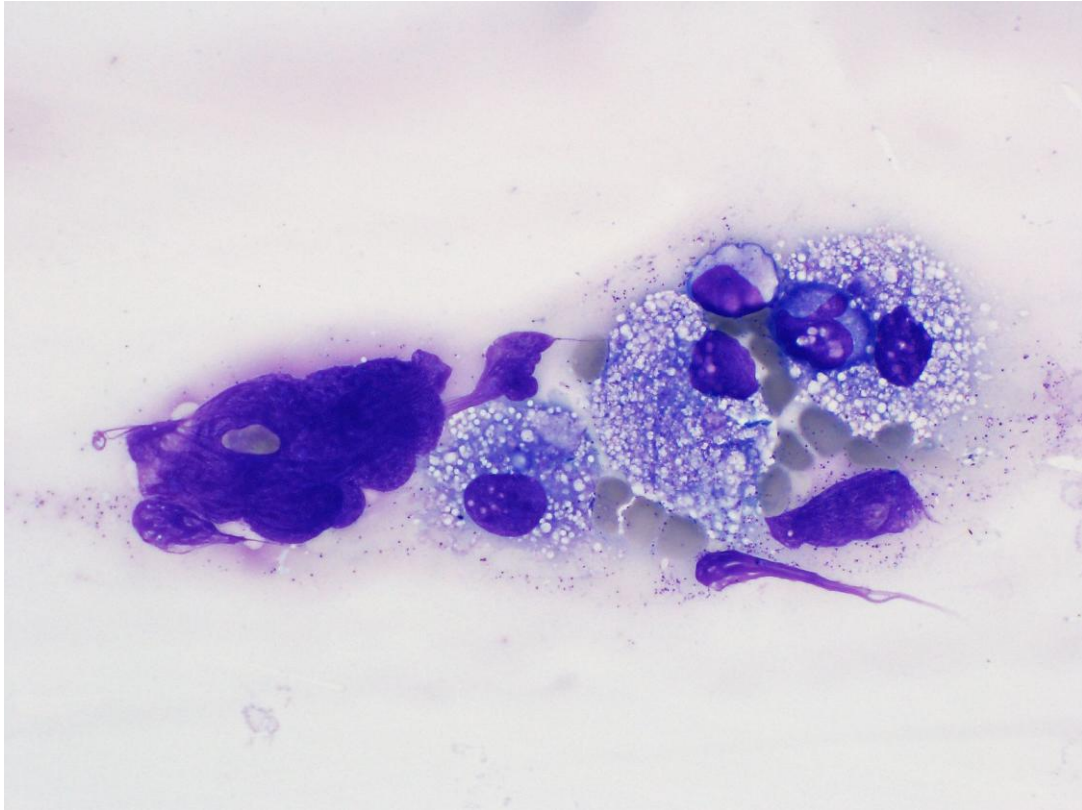
- 6. 2. 2025 prudké zhoršení stavu
- multiorgánové selhání - oběh, játra, ledviny
- pancytopenie (agranulocytóza, těžká trombopenie, středně těžká anémie)
- výrazná porucha koagulace - obraz DIC
- komplexní supportivní péče – Noradrenalin inj.
- **transfuze 13 TU ERD, 10 TU TAD, 19 TU FFP** (KS B RhD negat.)
- substituce fibrinogen - Haemocompletan inj. a AT III - Atenativ AT III
- nutný nový odběr kostní dřeně



Sternální punkce 12. 2. 2025



Sternální punkce 12. 2. 2025



Sternální punkce 12. 2. 2025

✓ cytologie

HODNOCENÍ KOSTNÍ DŘENĚ

Buněčnost: těžce hypocelulární

Erytropoeza: relativně početnější, ale absolutně chudá, stejně jako ostatní řady

Granulopoeza: výrazně redukována, téměř chybí, maturační blok na úrovni MMy-tyč bez zmnožení blastů

Megakaryocyty: i přes těžkou cytopenii, ojediněle zastiženy, monocytoidní formy, oj. shluk trombocytů

Lymfocyty: početně relativně zmnoženy, i větší formy, LGL

Plasmocyty: zcela oj.

Monocyty: početně relativně mírně četnější, ale na hranici

Buňky retikula: četné makrofágy nahloučeny zejména v okrajích nátěru, některé fagocytující erytrocyty, lymfocyt nebo trombocyty, ale hemofagocytosa není častá, zastižena cca ve 1/4-1/3 těchto elementů

Závěr: Hypocelulární nátěry dřeně s významnou aktivací elementů MaMo, zastiženou i hemofagocytosou. I vzhledem k průběhu a další laboratoři by tento obraz odpovídal hemofagocytární lymfohistiocytose (naní již několik dnů v terapii KS).

Hemofagocytární lymfohistiocytóza

✓ definice

- syndrom nepřiměřeně silné zánětlivé odpovědi vyvolaný excesivní aktivací lymfocytů a makrofágů s následnou nadprodukcí cytokinů, které způsobují život ohrožující orgánové poškození
- postihuje pacienty s vrozenými genetickými abnormitami, krevními malignitami, chronickými zánětlivými stavy nebo infekcí

✓ klinický obraz

- horečka, cytopenie v periferní krvi, splenomegalie, hyperferitinémie, transaminitis

Starý J., Diagnostika a léčba hemofagocytující lymfohistiocytózy, Transfuze Hematol. dnes, 30, 2024, No. 3, p. 143-150

Hemofagocytární lymfohistiocytóza

✓ prognóza a léčba

- včasná diagnóza spouštěče (virová infekce nebo malignita) je pro zlepšení osudu pacientů klíčová
- léčbu HLH je často nutné zahájit před stanovením diagnózy predisponujícího onemocnění
- léčbou první volby může v takové situaci být kombinace kortikosteroidů a anakinry
- pacienti s primární vyžadují intenzivní léčbu kombinací kortikoidů a etoposidu, většinou jsou indikováni k alogenní transplantaci krvetvorných buněk

Starý J., Diagnostika a léčba hemofagocytující lymfohistiocytózy, Transfuze Hematol. dnes, 30, 2024, No. 3, p. 143-150

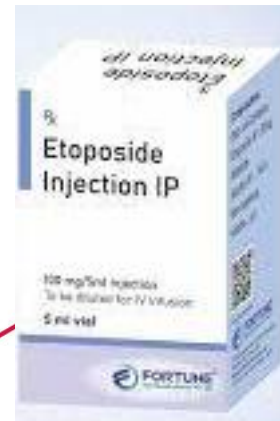
Hospitalizace na HOK FN Olomouc

✓ průběh

- dlouhý, náročný a komplikovaný

✓ léčba

- ATB, antimykotika, antivirotika
- kortikoidy
- **anakirna** (inhibitor interleukinu-1)
- Etoposid 50mg/m² 2 dny



Hospitalizace na HOK FN Olomouc

✓ základní diagnóza

- fulminantní forma sekundárního hemofagocytárního manifestující se jako SIRS s MODS těžká pancytopenie s fibrinolýzou
- genetické vyšetření NGS vrozených imunodeficitů - patogenní forma genu LIG1 heterozygotní
- v dětství terapie Imunorem

✓ závěr

- zlepšení KO i funkce orgánů, propuštěn domů 17. 4. 2025
- v plánu alogenní transplantace, proveden search v registru dárců - kde nalezení HLA identičtí dárce (vyšetření i biologičtí rodiče, matka vhodnou dárkyní v případě nutnosti provedení haploidentické alogenní TKB)



Děkuji za pozornost