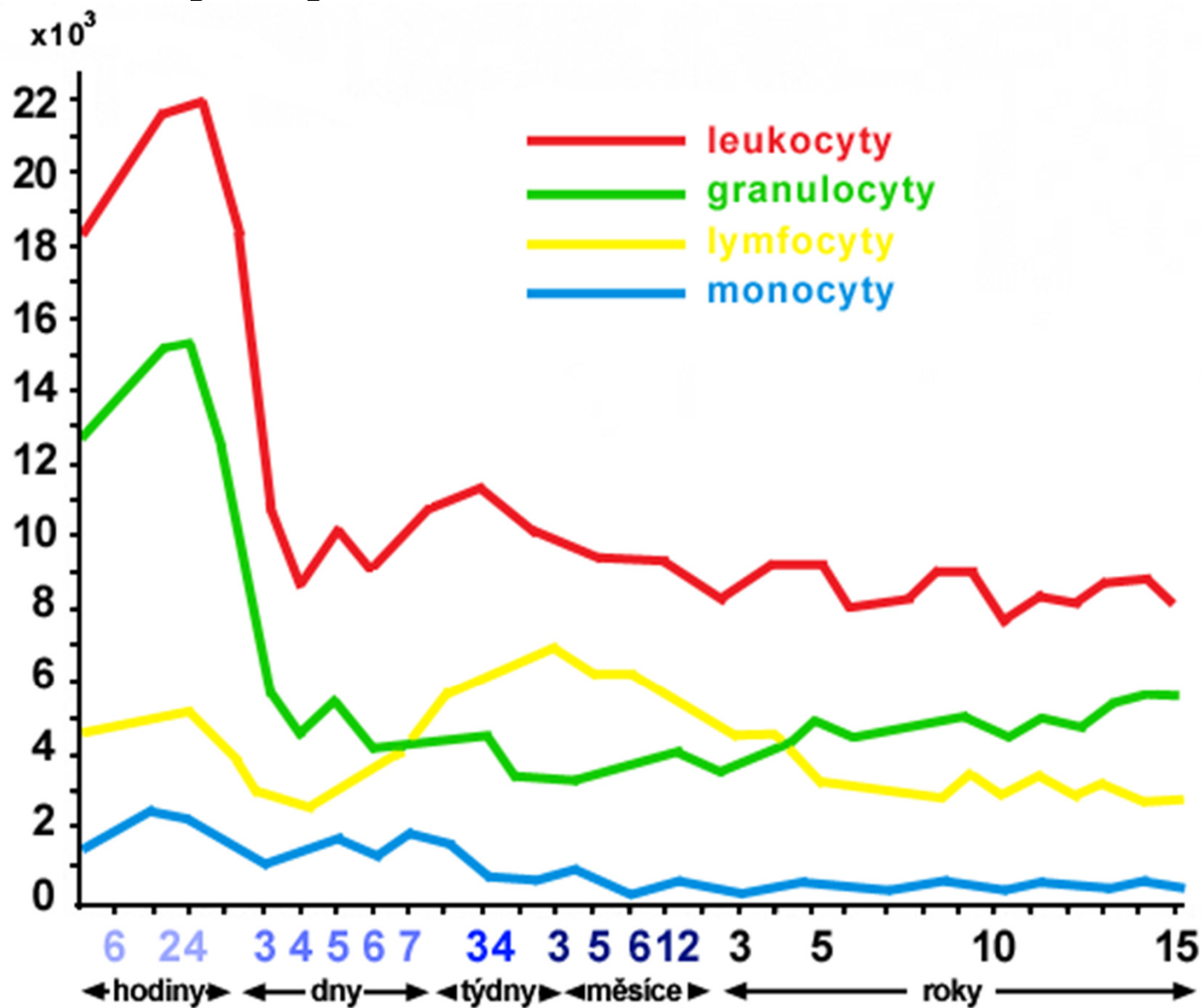


Vývoj bílého krevního obrazu



Těžká chronická neutropenie

- Autoimunní neutropenie
- Idiopatická neutropenie
- Těžká vrozená neutropenie
- Sekundární neutropenie: virové infekce, polékové, primární imunodeficience, systémové autoimunity

Chronická benigní neutropenie

- *Autoimunní neutropenie*
- *Idiopatická neutropenie*
- Detekce specifických granulocytárních protilátek v imunofluorescenčním (GIFT) a aglutinačním testu (GAT)
- Vyzrívající granulocytární řada v KD/nízký blok na úrovni tyč/segment, kolísající počet granulocytů v PK
- Spontánní remise u 80-90% dětí
- Medián trvání neutropenie je 20 měsíců
- Preventivní ATB (cotrimoxazol) pouze u rec. kožních afekcí, rec. otitid
- Rutinní očkování včetně živých vakcín dle kalendáře
- G-CSF výjimečně u těžkých infekcí

Primární AIN (N=240)

- Věk při Dx 8 m (5-15 m)
- Spont. remise 95% dětí (7-24 m)
- V 90% spojena s benigními infekcemi

Infekční komplikace:

- HCD 19%
- Otitis media 17%
- Pyodermie 12%
- Absces 10%
- Pneumonie 7%
- Seps 3%
- Meningitis 1%

(Staph. aureus, Klebsiella, E.coli, Pseudomonas)

Autoimunitní neutropenie - kasuistika

- Chlapec, ve 2 týdnech chirurgicky ošetřené paronychium, ANC $2,8 \times 10^9/l$, ve 4 m bronchitida a rec. folikulitida, KO v 5 m s leu 7,0, ANC $0,42 \times 10^9/l$. V 8 m ANC $0,067 \times 10^9/L$, mono 12%, eo 11%.
- Protilátky proti granulocytům pozitivní v IF a negativní v aglutinačním testu. V KD gr. ř. 38,4%, T 8,4%, S 1,6%.
- Rec. panaritida a paronychia. G-CSF 5ug/kg 2x týdně po 2 měsíce. ANC se normalizovaly, protilátky vymizely.
- Ataka neutropenie trvala 5 měsíců.

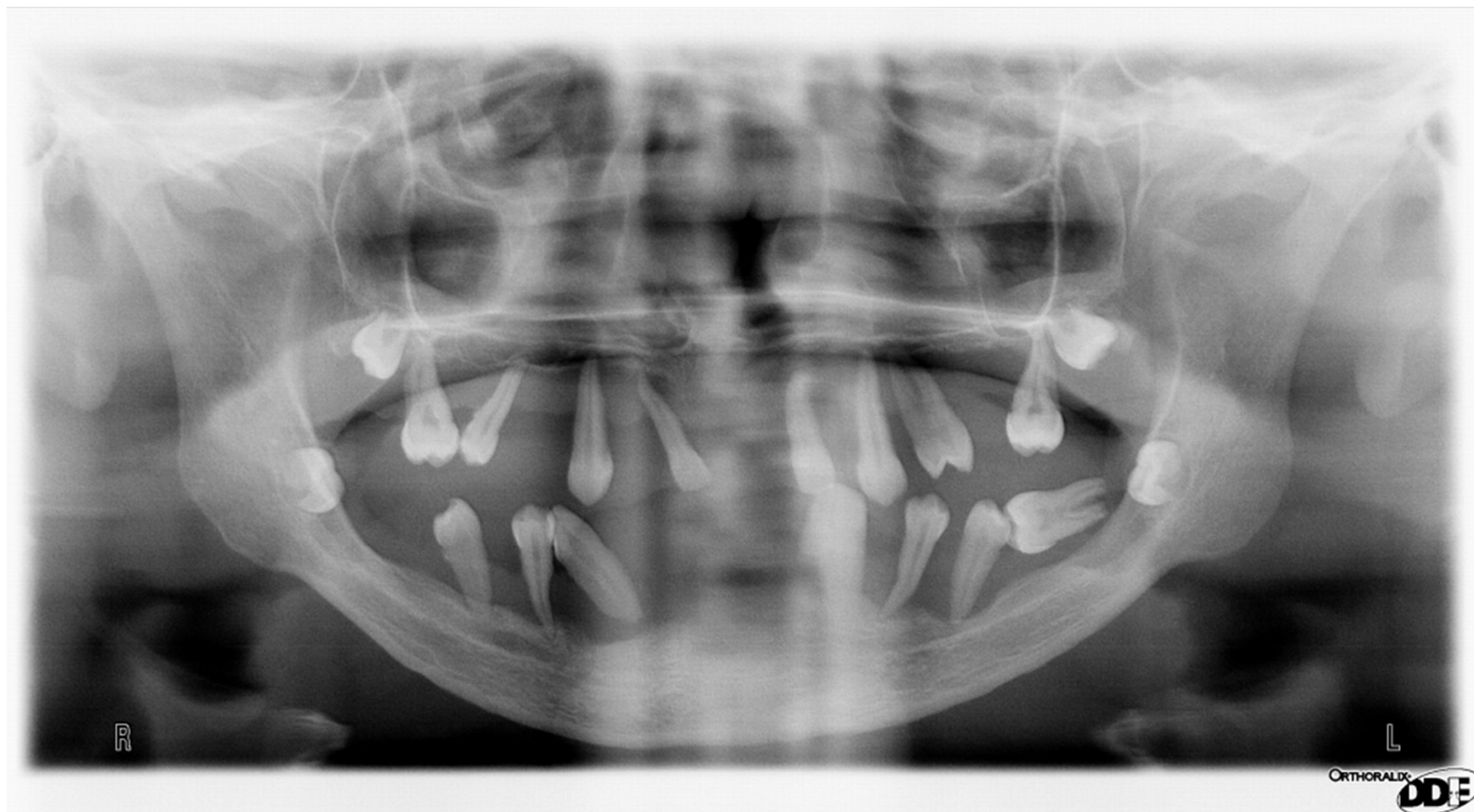
Pacientka, Dx: SCN – mutace ELANE

- V 6 týdnech absces velkých stydkých pysků s perianální fistulou, krevní obraz bez diferenciálu
- V 6 měsících otitis a lymfadenitis krčních uzlin, zjištěna agranulocytóza
- V 7 měsících stanovena Dx SCN (v KD 10% gr. řady, blok promyelocyt-myelocyt, eo 16,8%, leuko 8,7, S 1%, mono 27%, eo 10%), zahájen G-CSF (1994)
- Opakovaná snaha o vysazení/ob denní podávání G-CSF následovaná recidivou neutropenie a zvýšenou nemocností, dávka zpočátku 10 µg/kg/den
- Po roce léčby v KD 31,6% gr.ř. (bl 2,8, promy 9,6,my 10,8, mmy 2,4, T 4, S 2%, eo 10%)

Pacientka, Dx: SCN – mutace ELANE

- Ve 2,5 r (v návaznosti na ob denní podávání G-CSF s poklesem AGC < 500 pomalý (5 m) rozvoj mikrocytární anemie (Hb 76g/l, MCV 58,1, MCH 18, MCHC 31) při norm. ferritinu a vysoké FW
- Aktinomykotický absces pr. ledviny, 7 týdnů kryst. PNC
- Od té doby již G-CSF denně, v roce 2006 (12 r) v dávce *90 µg/den* leuko 7,6, AGC 3998 (neutrofily 42%, eo 9,5%, mono 21%, lymfo 26%)
- Běžné infekce (rec. herpes labialis, bronchitidy, anginy)
- Prokázána heterozygotní mutace genu **ELANE**
- V roce 2009 (15 r) ztráta chrupu, atrofie dásní

Pacientka, Dx: SCN



Pacient, Dx: SDS v 8 m

- 1 zdravá sestra
- Porod v 37. týdnu indukován pro insuficienci placenty, p.h. 2350/46, hypotrofický, seboroická dermatitida od novoroz. věku
- 2 trf ery v prvních 4 měsících, KO ve 2 m: Hb 82, MCV 90,3, leu 9,5, ANC 1045, trombo 366.
- **od 3 měsíců kolísající neutropenie (ANC 150-500)**
- **Průjmy, neprospívání, břišní koliky, elastáza ve stolici 4μg/g (norma > 200), zvýšené jaterní testy**
- Aspirace KD hypocelulární, gr. ř. 12,4%, č.ř. 11,2%.
- Molekulární genetika: složený heterozygot SDS mutace
- Průběh: pankreatická substituce, zvýšená nemocnost – rec. KHCD
- V první dekádě života prospívá na pankreatické substituci, chronická neutropenie v hodnotách 700-1 500/ul, při infektu většinou vzestup ANC, G-CSF potřeboval výjimečně, odpověď na jeho podání velmi dobrá. Zachycena trombocytopenie parainfekční. Porucha chování autistického spektra-sledován na psychiatrii.
- Sledován v hematologické ambulanci, kontroly 3x ročně.

Shwachmanův-Diamondův syndrom

- AR dědičnost, incidence ~1:75 000
- Malá postava, dysplázie metafýz žeber a dlouhých kostí, insuficience exokrinní fce pankreatu, dysfunkce KD
- Intermitentní neutropenie, aplastická anemie, zvýšený výskyt MDS a leukémie
- Isochromozom 7, i(7)(q10)
- Mutace SBDS genu na chromozomu 7q11 v 90% případů

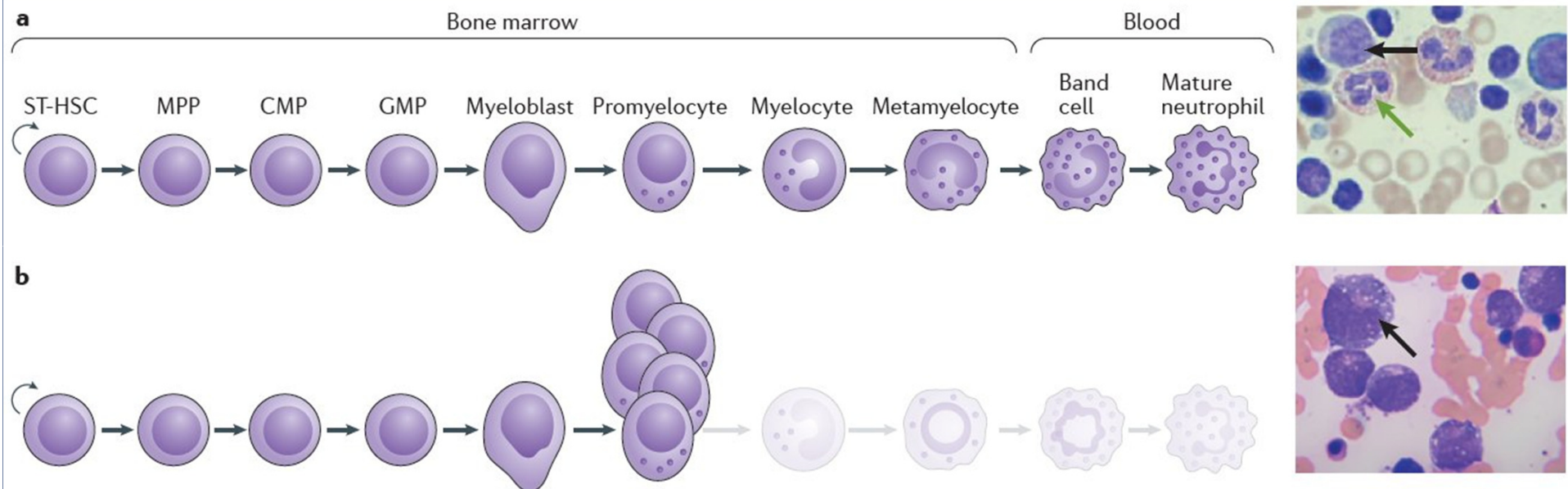


Těžká vrozená neutropenie

- Blok vyzrávání bílé řady v KD na úrovni promyelocyt/myelocyt (ELANE mutace)
- Monocytóza a eosinofilie v PK
- Hypergamaglobulinemie
- Těžké recidivující bakteriální a plísňové infekce (omfalitis, kožní abscesy, pneumonie, otitidy, aftózní stomatitis)
- Autosomálně recesivní, sporadické případy
- Dlouhodobá léčba G-CSF
- Kumulativní incidence AML/MDS je 21% po 10 letech léčby G-CSF a 36% po 12 letech (vyšší dávka G-CSF=vyšší riziko AML, SCT je zde léčbou volby)

Severe congenital neutropenias

- a) Normální vyžívání neutrofilní řady v kostní dřeni do segmentů.
- b) Zástava vyžívání neutrofilní řady na úrovni promyelocytů u pacientů s SCN

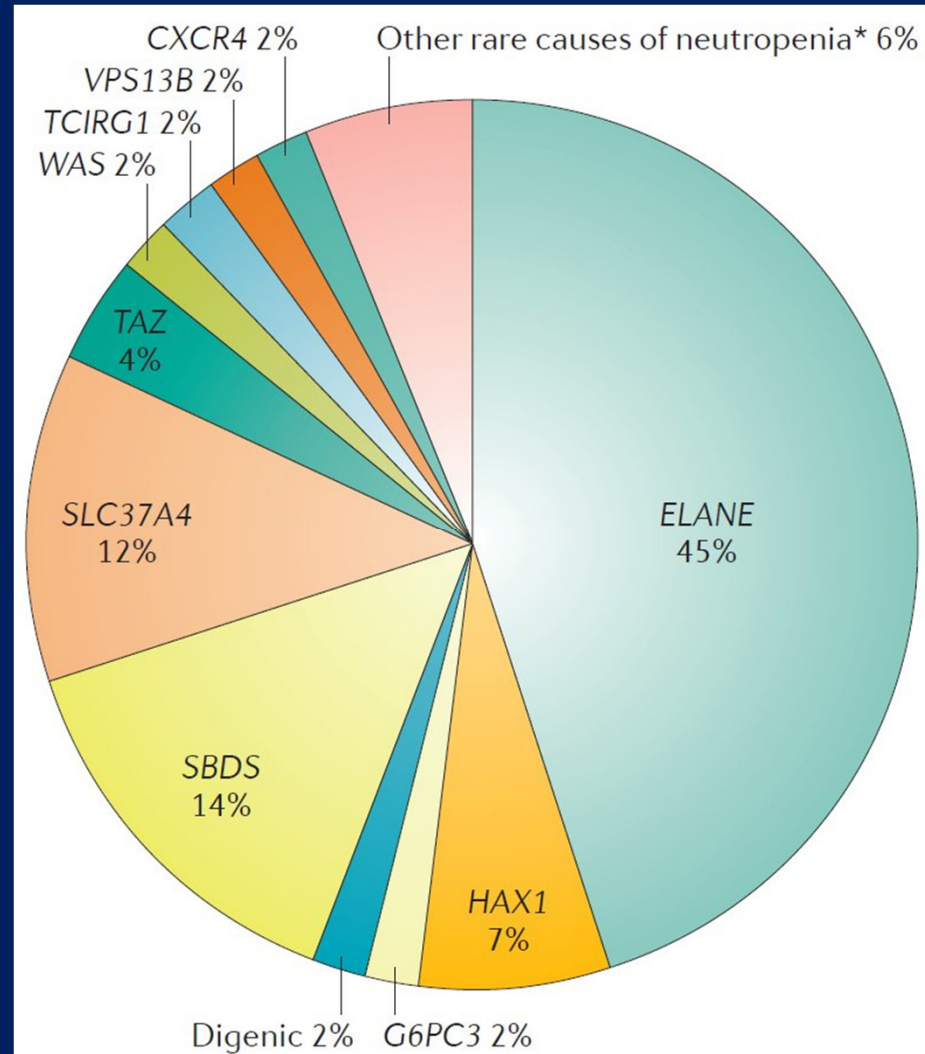


Těžká vrozená neutropenie

Etiologie a patogeneze:

- *Kandidáti vyšetření NGS:* rodinná anamnéza neutropenie, příbuzenský sňatek, recidivující závažné bakteriální infekce, rec. gingivostomatitidy.
- Více než 20 genů, nejčastější je mutace genu *ELA2 (ELANE)* pro neutrofilní elastázu (NE) u 60% pts, u 30% pts mutace genu nenalezena
- Akcelerovaná apoptóza promyelocytů a dalších prekurzorů
- G-CSF inhibuje apoptózu (blokáda uvolnění cytochromu c)
- 5-10% pacientů na G-CSF neodpovídá či vyžaduje velmi vysoké dávky (mutace extracelulární domény G-CSFR), indikováni k HSCT (stejně jako pacienti s MDS/AML)
- Mutace cytoplasmatické domény G-CSFR zvyšuje riziko vzniku AML/MDS (gen *CSF3R*, mutace v čase prokázána u 40% pacientů – bez transformace do MDS/AML výskyt u 34%, MDS/AML 78%)

Severe congenital neutropenias



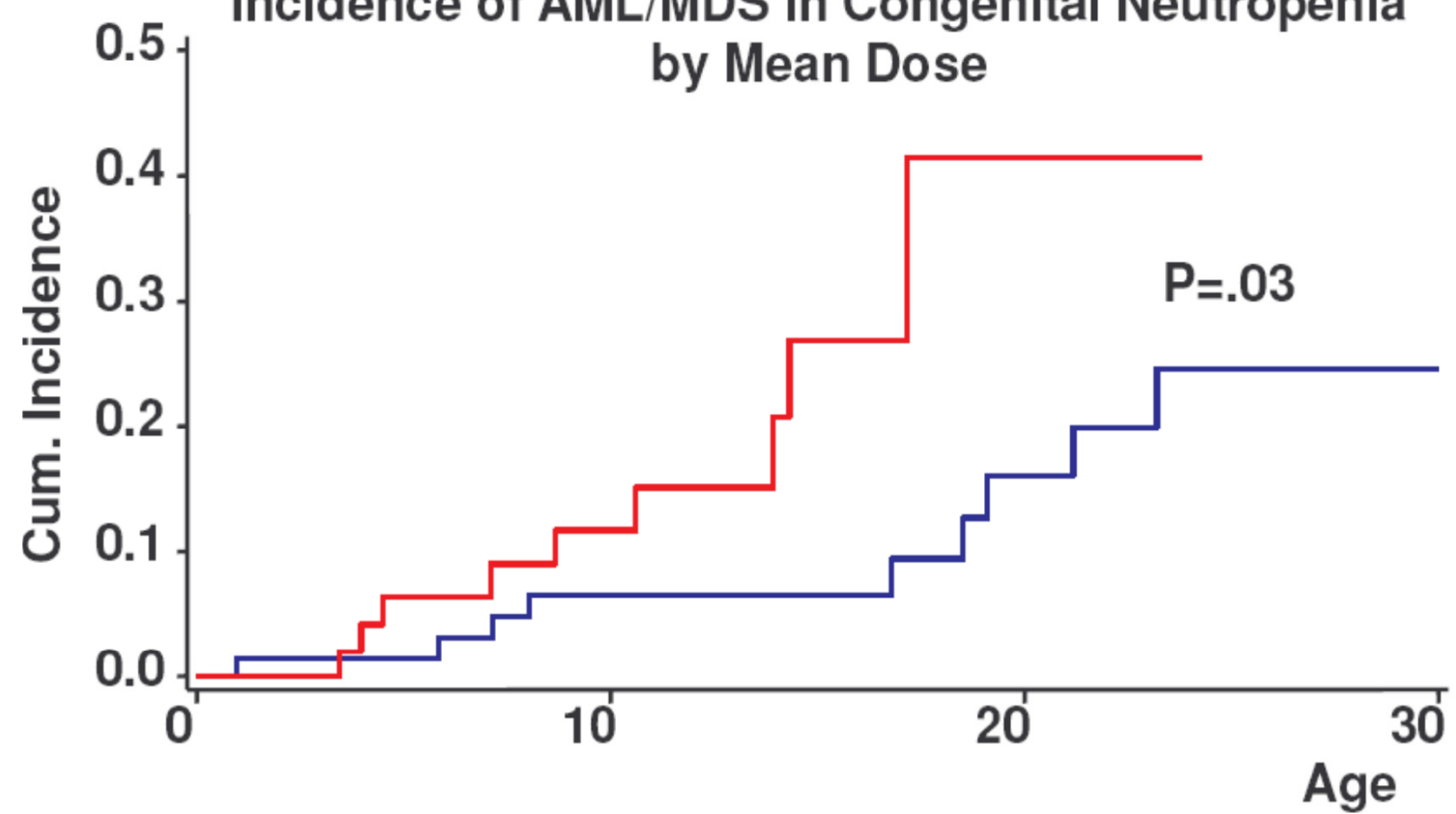
Geny se zárodečnými mutacemi asociované s vrozenou těžkou neutropenií

Congenital Neutropenia

Patient: A. P., 12 Years



Incidence of AML/MDS in Congenital Neutropenia by Mean Dose



— Mean dose < 5 µg/kg/d .25, SE=.08 Events/N 9/ 70
— Mean dose ≥ 5 µg/kg/d .41, SE=.15 Events/N 9/ 54