

Neutropenie Transfuze granulocytů v léčbě těžkých infekcí u neutropenických pacientů

Autor: Lucia Vráblová , **Školitel:** Doc. MUDr. Edgar Faber CSc.

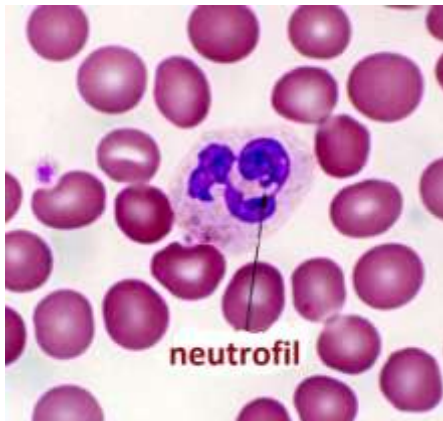
Neutropenie

Neutropenie je stav, při kterém klesá počet bílých krvinek zvaných neutrofilní granulocyty pod jejich normální hodnotu. Často tento jev pozorujeme u lidí léčených pro zhoubné onemocnění krve nebo lymfatických uzlin. Většina z těchto pacientů je léčena chemoterapií nebo transplantací kostní dřeně, které tvorbu krvinek potlačují. Pacienti se sníženou hodnotou bílých krvinek jsou ohroženi závažnou infekcí. Právě tato komplikace je nejčastější příčinou smrti u těchto pacientů. Pokud se v tomto období u pacientů objevuje horečka nad 38 °C nebo pokud je toto období komplikované infekčními projevy, označujeme tento stav **febrilní neutropenie**.

Neutrofilní granulocyty a jejich význam v organismu

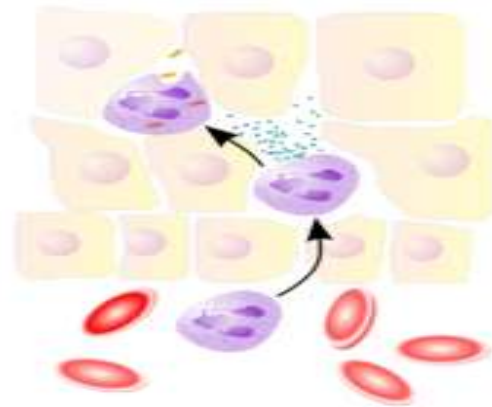
Neutrofilní granulocyty nebo **neutrofily** (obr.1) jsou bílé krvinky, které obsahují drobná **granula** (zrnka) v cytoplazmě. Patří k nejhojněji se vyskytujícím bílým krvinkám v krvi člověka. Při zánětu v organismu jejich počet ještě více stoupá. Vznikají v kostní dřeni a přežívají 4-10 hodin v krvi. Přestupem přes neporušenou cévní stěnu (**diapedéza**) se dostávají do tkání, kde přežívají 1-2 dny. Zestárlé a vyčerpané buňky umírají procesem apoptózy, programované buněčné smrti. Vlivem látek vylučovaných v místě zánětu dochází ke koncentraci neutrofilů v postižených tkáních. Neutrofily jsou schopny fagocytózy (pohlčení částice) a disponují velmi účinnými prostředky k zneškodnění mikroorganismů a odstranění nevratně poškozených tkání. Jsou proto velmi významné při regulaci zánětu v organismu a při jejich nedostatku je organismus v boji proti infekci oslabený. **Fagocytóza** (obr.2) je základním obranným fenoménem bílých krvinek. Vlastní fagocytóze předchází **chemotaxe** - pohyb neutrofilů na místo, kde se vyskytl materiál vhodný k fagocytóze. Tento pohyb vyvolávají látky zvané mediátory zánětu a produkty **mikroorganismů**. Po pohlčení materiálu nastane jeho **usmrcení a degradace** pomocí reaktivních forem kyslíku a enzymů z granulí neutrofilů .

Obr.1 Neutrofil v mikroskopu



Zdroj:<http://belajarterusbilogi.blogspot.cz>

Obr.2 Průnik neutrofilů do tkáně a fagocytóza



Zdroj:<http://histology-world.com>

Výskyt neutropenie

Neutropenie je symptom, který může doprovázet různé chorobné stavy. Jeho přesný výskyt proto není možné určit. Je poměrně častou komplikací protinádorové léčby.

Etiologie a patogeneze neutropenie po protinádorové léčbě

Protinádorová léčba neničí jen buňky nádorové, ale i zdravé. Nejvíce nepříznivě působí na buňky, které mají potenciál rychle se dělit. Takové buňky se nacházejí v kostní dřeni, ve sliznici trávicího ústrojí, v buňkách vlasových kořínek a v pohlavních žlázách. Kostní dřeň poškozená protinádorovou léčbou proto není schopna dostatečně tvořit neutrofilů a v krvi dochází ke snížení jejich počtu.

Příčiny neutropenie jsou mnohostranné. Nejčastěji vzniká v důsledku již zmíněného působení protinádorové léčby (cytostatiky, radioterapií). Další možná příčina je průnik zhoubného onemocnění do kostní dřene a útlak normální krvetvorby. Zvláštní forma je cyklická neutropenie, která je zřejmě geneticky podmíněná. V tomto případě nastávají 3-4 týdenní epizody neutropenie. Neutropenie může nastat i při zvýšené spotřebě neutrofilů a jejich působení v zánětlivém ložisku .

Hlavní příznaky neutropenie

Neutropenie se neprojevuje vnějšími příznaky, dokud pacient netrpí v jejím důsledku infekcí. Pak se objevují příznaky jako horečka (často nad 39 °C), změny na kůži a sliznicích, kolaps, krvácivé projevy, problémy s trávením jako zvracení, průjem, bolesti břicha, dušnost, kašel, problémy s močením jako pálení, řezání při močení.

Vyšetření neutropenie

Pro odhalení úbytku neutrofilů se v období protinádorové léčby pravidelně kontroluje krevní obraz. Z diferenciálního rozpočtu (zastoupení bílých krvinek v krevním obraze) se ve všech případech zjistí pokles neutrofilů pod hodnotu $1,0 \times 10^9/l$, při těžké neutropenii pod hodnotu méně než $0,5 \times 10^9/l$. Jelikož je organismus v období neutropenie náchylnější na vznik infekce, vyšetřují se i parametry, které by mohly odhalit infekci. Jsou to hlavně biochemické markery CRP (C - reaktivní protein) a prokalcitonin. Při potvrzené neutropenii je vhodné pravidelně kontrolovat tělesnou teplotu.

Léčba neutropenie

Dospělý organismus potřebuje denně průměrně 10^{11} neutrofilů, které kostní dřeň poškozená protinádorovou léčbou není schopna dodat. Donedávna byly možnosti léčby značně omezené. Využívaly se granulocytární koncentráty (viz dále), **glukokortikoidy** (prednison 50 až 100 mg denně) nebo lithiumcarbonicum (2krát 500 mg denně po dobu 1-2 týdny). Situaci změnil objev **růstových faktorů** (látky odpovědné za obnovu a zrání krvetvorných buněk). K léčbě neutropenie se používá hlavně G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů). G-CSF se podává ve formě podkožních injekcí, které si ve vybraných případech mohou podat pacienti i sami. První dávka se nemá aplikovat dříve než 24 hodin po skončení protinádorové léčby.

Komplikace a jejich léčba

Nejzávažnější komplikací, která doprovází neutropenii, je výskyt **závažných infekcí**. Často je příčinou virové onemocnění způsobené **DNA viry** (např. jednoduchý opar, pásový opar). **Bakterie** jsou v období neutropenie často příčinou zánětu plic, infekce krve či hnisavých ložisek v různých lokalizacích. Typicky se objevují také infekce způsobené **houbami a kvasinkami** (např. infekce krve, záněty plic). Častější jsou také infekce vyvolané **prvky**. Pro optimální léčbu je nutné stanovit původce infekce a antibiotickou léčbu podávat cíleně. V případě výskytu febrilní neutropenie je nutno okamžitě zahájit antibiotickou léčbu (nejpozději do 24 hodin) kombinací vhodných preparátů. Existují však stavy, kdy infekce nereaguje na antibiotika ani podávané růstové faktory. V takové situaci je třeba ovlivnit neutropenii podáváním **transfuzí granulocytů**.

Transfuze granulocytů jsou získávány od dobrovolných dárců po aplikaci kortikoidů. Dárci jsou odebírány jen bílé krvinky a zbytek krve je vrácen zpět. Transfúze musí obsahovat dostatek granulocytů, aby nastalo zvýšení neutrofilů u příjemce a zároveň jejich nahromadění v místě zánětu. Při jejich aplikování je nutné zachovat shodu krevních skupin. Pozitivní účinky transfúze granulocytů

se projevují jako ústup infekce, zkrácení intervalu horeček a snižuje se spotřeba antibiotických přípravků.

Praktické rady pro pacienta

Horečka. Pokud se v průběhu či po protinádorové léčbě vyskytne horečka, doporučuje se užít 500-1000 mg paracetamolu. Tento postup se může opakovat po 4 hodinách, pokud horečka neustoupí. Maximální množství paracetamolu, které lze užít v jeden den, je 4000 mg. Paracetamol je možné kombinovat s ibuprofenem. Uvedené léky je možné užít pouze pokud na ně pacient nemá alergii. Pacient by si měl měřit teplotu v krátkých (4 - hodinových) intervalech. Doporučují se studené obklady. Nutné je dodržovat pitný režim (minimálně 3 litry tekutin za den).

Lékařská pomoc. V případě rizika vzniku febrilní neutropenie musí pacient vyhledat lékařskou pomoc v každém případě. Vyšetření by se mělo zajistit neprodleně pokud horečka překročí 39 °C nebo pokud se objeví další problémy jako kolaps, záněty kůže, krvácivé projevy, zvracení, dušnost, bolesti břicha, problémy s močením nebo průjmem.

Předcházení infekce v době neutropenie. Mytí rukou je jedním z nejúčinnějších postupů jak zabránit infekční nákaze. Nutné je časté mytí rukou nejlépe vlastním mýdlem. Je třeba pečovat o pokožku (snížit jakékoli riziko poranění kůže). Nedoporučuje se dělat manikúru a pedikúru. Při úklidu nebo práci v zahradě je třeba používat gumové rukavice. Pacient nemůže přicházet do kontaktu s evidentně nemocnými osobami či zvířaty. Musí dbát o zvýšenou hygienu dutiny ústní a to po každém jídle. Pacient by měl jíst čerstvou stravu a dostatečně tepelně upravenou. Neměl by jíst jídla, která rychle podléhají nákaze. Rovněž by se měl vyhýbat neloupané zelenině a ovoci. Voda, kterou pije, by měla být balena.

Literatura

1. FABER, E. *Základy hematologické diagnostiky*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2012.
2. KLENER, P. et al. *Vnitřní lékařství*. Praha : Galén Karolinum, 2011.
3. NEČAS, E. *Obecná patologická fyziologie*. Praha: Karolinum, 2009.
4. <http://www.mayoclinic.org/symptoms/neutropenia/basics/definition/sym-20050854>, 10.04.14
5. <http://en.wikipedia.org/wiki/Neutropenia> , 10.04.14
6. SVOBODA, M. *Informace pro pacienty s febrilní neutropenií*. Aktualizováno pdf. 1.9.2012 na internetu