

Dariusz Wołowicz

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Interpretacja wyników hematologicznych badań laboratoryjnych w praktyce lekarza rodzinnego

Interpretation of laboratory tests in general practice

Streszczenie

Do najczęściej zlecanych badań laboratoryjnych należy morfologia krwi obwodowej. Obecnie stosowane automatyczne analizatory dostarczają informacji o szeregu parametrów obejmujących nie tylko skład odsetkowy krwinek białych, lecz także właściwości krwinek czerwonych i płytkowych oraz retikulocytów. Ich uwzględnienie i właściwa interpretacja ułatwia i ukierunkowuje dalsze postępowanie diagnostyczne. W niektórych sytuacjach (nieprawidłowy lub niemożliwy do oznaczenia skład odsetkowy krwinek białych, zaburzenia liczby leukocytów lub podejrzenie choroby onkohematologicznej) należy zlecić rozmaz krwi metodą mikroskopową. W przypadku nieprawidłowości w obrazie krwi trzeba przede wszystkim ustalić, czy te zaburzenia nasuwają podejrzenie choroby hematologicznej, są objawem choroby niezwiązanej z układem krwiotwórczym czy też nie są wyrazem żadnej patologii. Również często jest zlecane oznaczenie szybkości opadania krwinek czerwonych (OB). Jej przyspieszenie wynika ze zmiany liczby lub właściwości fizycznych krwinek czerwonych bądź też z nadmiaru w osoczu niektórych substancji, zwłaszcza markerów stanu zapalnego i immunoglobulin. Izolowane, bezobjawowe przyspieszenie OB wymaga wykonania proteinogramu i w przypadku stwierdzenia obecności białka monoklonalnego pacjent winien

Abstract

Blood cell count is one of the most frequently prescribed laboratory tests in general practice. Automatic counters currently in use calculate a number of parameters concerning not only differential leukocyte count, but also some properties of red cells and platelets. They may be very helpful in properly scheduling further diagnostic steps. In some situations (abnormalities of the number or differential leukocyte count, impossibility to determine it automatically, or suspicion of haematological malignancy) the differential leukocyte count should be examined under a microscope. When an abnormality of blood cell count is detected it must be determined whether it arouses the suspicion of haematological disorder, accompanies a non-haematological disease, or has no pathological significance at all. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) is another frequently prescribed laboratory test. Its elevation may be due either to numerical or qualitative abnormalities of erythrocytes, or to an increase of serum level of some substance(s), in particular, inflammatory markers or immunoglobulins. If the elevated ESR is found in asymptomatic patients, electrophoresis of serum proteins must be performed to exclude or confirm the presence of monoclonal immunoglobulins,

być skierowany do diagnostyki specjalistycznej w celu potwierdzenia lub wykluczenia rozrostu plazmocytoz.

Słowa kluczowe

morfologia krwi obwodowej, rozmaz krwi, odczyn opadania krwinek czerwonych, proteinogram, białko monoklonalne

Do najczęściej zleczanych przez lekarzy wszystkich specjalności hematologicznych badań laboratoryjnych należy z pewnością morfologia krwi obwodowej. W wielu przypadkach odchylenia od normy w obrazie krwi są następstwem chorób niehematologicznych lub nie są spowodowane żadną patologią, niejednokrotnie jednak uzasadniają one podejrzenie choroby rozrostowej układu krwiotwórczego lub limfoidalnego i nakazują skierowanie pacjenta na dalszą diagnostykę w warunkach specjalistycznej opieki zdrowotnej. Dlatego też właściwa interpretacja morfologii krwi przez lekarza POZ jest warunkiem podjęcia trafnej decyzji dotyczącej konieczności skierowania pacjenta na diagnostykę specjalistyczną, co może zdeterminować jego dalsze losy.

Morfologia krwi obwodowej obejmuje ilościową i jakościową ocenę trzech populacji komórek krążących we krwi: erytrocytów, leukocytów oraz płytek krwi. Jeszcze w stosunkowo nieodległej przeszłości oznaczenia parametrów morfologii krwi były wykonywane przez diagnostę metodą kolorymetrycznego badania stężenia hemoglobiny i mikroskopowego oszacowania liczby elementów morfotycznych oraz składu odsetkowego krwinek białych. Obecnie używane analizatory automatyczne określają szereg parametrów morfologicznych komórek krwi i oceniają wzór odsetkowy krwinek białych, liczbę, właściwości fizyczne i wskaźniki hemoglobinizacji retikulocytów. Codzienne doświadczenie wskazuje, że większość lekarzy POZ i specjalistów nie wykorzystuje wszystkich informacji dostarczanych przez wskaźniki układu czerwonokrwinkowego zawarte w wyniku morfologii krwi. Dlatego warto przypomnieć zasady interpretacji i znaczenie diagnostyczne podstawowych wskaźników dotyczących krwinek czerwonych określanych przez analizatory hematologiczne używane obecnie w laboratoriach diagnostycznych. Oprócz wskaźników tradycyjnych: liczba erytrocytów (*red blood cells* – RBC), stężenie hemoglobiny (Hgb) oraz hematokryt (Hct), analizatory określają średnią objętość krwinki czerwonej (*mean corpuscular volume* – MCV), średnią masę hemoglobiny w erytrocycie (*mean corpuscular he-*

the detection of which justifies the referral of the patient to a haematologist.

Key words

blood cells count, differential leukocyte count, erythrocytes sedimentation rate, proteinogram, monoclonal protein

moglobin – MCH) oraz średnie stężenie hemoglobiny w erytrocycie (*mean corpuscular haemoglobin concentration* – MCHC). Zakres wartości referencyjnych dla tych parametrów może być nieco różny w zależności od pracowni, najczęściej przyjmuje się następujące normy: MCV – 80–100 fl, MCH 27–31 pg, MCHC 32–36 g/dl. Współzależność pomiędzy omawianymi wskaźnikami definiowana jest wzorami:

$$\text{MCV (fl)} = [\text{Hct (\%)} \times 10] / \text{RBC (T/l)},$$

$$\text{MCH (pg)} = [\text{Hb (g/dl)} \times 10] / \text{RBC (T/l)},$$

$$\text{MCHC (g/dl)} = [\text{Hb (g/dl)} \times 100] / \text{Hct (\%)}.$$

Obecnie używane analizatory obliczają też liczbę retikulocytów, czyli młodych, beźjądrzastych komórek linii czerwonokrwinkowej, które mają siateczkę lub nakrapianie zasadochłonne będące pozostałością rybonukleoproteiny. Retikulocyty są więc postaciami pośrednimi pomiędzy erytroblastami, znajdującymi się w warunkach fizjologicznych wyłącznie w szpiku kostnym, a dojrzałymi krwinkami czerwonymi. Ich liczba wynosi 5–15 komórek na 1000 dojrzałych erytrocytów (0,5–1,5%) lub 20 000–100 000 komórek na 1 μl .

Zaburzenia wielkości krwinek czerwonych są podstawą podziału niedokrwistości na mikrocytowe (MCV < 80 fl), normocytowe (MCV w granicach wartości referencyjnych) oraz makrocytowe (MCV > 100 fl). Obniżenie wskaźników hemoglobinizacji krwinek czerwonych definiuje niedokrwistość hipochromiczną, natomiast gdy są one prawidłowe niedokrwistość określa się jako normochromiczną. Duża liczba retikulocytów świadczy o wzmożonej odnowie układu czerwonokrwinkowego, mała natomiast o zahamowaniu erytropoezy szpikowej. Dlatego liczba retikulocytów jest podstawą podziału niedokrwistości na regeneracyjne – z wysoką retikulocytozą krwi obwodowej, oraz aregeneracyjne – z niską retikulocytozą krwi obwodowej. Niedokrwistość aregeneracyjna jest najczęściej następstwem upośledzenia wydolności krwiotwórczej szpiku, podczas gdy niedokrwistość z wysoką liczbą retykulocytów świadczy o utracie lub nadmiernym niszczeniu erytrocytów we krwi obwodowej lub w narządach pozaszpikowych.

Łączna analiza powyższych, łatwych do uzyskania wskaźników krwinek czerwonych dostarcza cennych informacji o możliwych przyczynach niedokrwistości i pozwala na właściwe ukierunkowanie procesu diagnostycznego.

Niedokrwistości mikrocytowe hipochromiczne są w naszej populacji najczęściej spowodowane niedoborem żelaza. Rzadszą przyczyną mikrocytozy jest niedokrwistość chorób przewlekłych (*anemia of chronic disease* – ACD), natomiast wyjątkowo w polskich warunkach spotyka się talasemię oraz niedokrwistość sideroblastyczną będącą wynikiem zaburzeń syntezy hemu.

Niedokrwistości makrocytowe normochromiczne aregeneracyjne mogą być wywołane niedoborem witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, mogą być wynikiem działania niektórych leków (antymetabolity, leki przeciwdrgawkowe, kotrymoksazol i inne), mogą towarzyszyć alkoholizmowi, przewlekłym chorobom wątroby lub obrzękowi śluzakowatemu. Niedokrwistość makrocytowa jest też bardzo częstym objawem zespołu mielodysplastycznego, który zawsze musi być uwzględniony w diagnostyce różnicowej makrocytozy. Może ona też być niekiedy objawem ostrej białaczki lub szpiczaka plazmocytozy, choć niedokrwistość w tych chorobach ma częściej charakter normocytowy.

Warto zwrócić uwagę na różnice pomiędzy niesłusznie utożsamianymi niekiedy pojęciami „niedokrwistość makrocytowa” i „niedokrwistość megaloblastyczna”. Termin makrocytoza oznacza zwiększoną powyżej górnej granicy normy objętość krwinki czerwonej. Odczyn megaloblastyczny lub też odnowa megaloblastyczna oznacza natomiast zaburzenia morfologiczne układu czerwonych krwinek będące skutkiem upośledzonej syntezy DNA, co z kolei jest najczęściej, choć nie zawsze, następstwem niedoboru kobalaminy lub kwasu foliowego. Ich niedobór powoduje typową dla odnowy megaloblastycznej dyssynchronię dojrzewania jądra i cytoplazmy erytroblastów polegającą na niedojrzałości morfologicznej jąder przy względnie niezaburzonym dojrzewaniu cytoplazmy. Anomalie morfologiczne i ilościowe są też stwierdzane w innych elementach morfotycznych krwi (hipersegmentacja jąder granulocytów, nieznaczne przesunięcie w lewo we wzorze odsetkowym, trombocytopenia, duże płytki krwi). Zwiększona, z reguły znacznie, objętość komórek wszystkich szczebli rozwojowych układu czerwonych krwinek jest więc tylko jednym z cytomorfologicznych obja-

wów odnowy megaloblastycznej, choć bardzo charakterystycznym.

Pojęcie niedokrwistości makrocytowej jest więc szersze niż niedokrwistości megaloblastycznej. Niedokrwistość makrocytowa bez odnowy megaloblastycznej bywa obserwowana w przewlekłych chorobach wątroby, niedoczynności tarczycy, aplazji szpiku kostnego, zespołach mielodysplastycznych, a także w ciąży. W odróżnieniu od niedokrwistości megaloblastycznych MCV rzadko przekracza tu 110 fl. Kolejną grupę niedokrwistości stanowią niedokrwistości normocytowe. Do przyczyn niedokrwistości normocytowych regeneracyjnych należy upośledzenie erythropoezy szpikowej w przebiegu aplazji szpiku, wyparcia utkania krwiotwórczego przez klon nowotworowy, najczęściej białaczkowy, zwłóknienie szpiku kostnego, a także niewydolność nerek i niedoczynność przysadki mózgowej lub tarczycy. Taki też charakter ma niedokrwistość chorób przewlekłych (*anemia of chronic diseases* – ACD) rozwijająca się w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych i nowotworowych, choć niekiedy w ACD stwierdza się mikrocytozę. Należy też pamiętać o niedokrwistości rzekomej, będącej wyrazem hemodylucji w wyniku nadmiernej retencji płynów w przestrzeni wewnątrznaczyniowej. Niedokrwistość normocytowa regeneracyjna jest typowa dla zespołu hemolitycznego, występuje też po utracie dużej ilości krwi (ostra niedokrwistość pokrwotoczna) i w początkowej fazie regeneracji układu czerwonych krwinek po uszkodzeniu hematopoezy szpikowej.

Innym parametrem charakteryzującym populację krwinek czerwonych jest wskaźnik rozrzutu ich wielkości (czyli w praktyce objętości), oznaczany skrótem RDW (*red cell distribution width*). Może być on wyrażany bądź jako odchylenie standardowe objętości erytrocytów (*cell distribution width standard deviation* – RDW-SD), wynoszące prawidłowo 39–46 fl, bądź jako jej tzw. współczynnik wariacji (*red cell distribution width coefficient of variation* – RDW-CV), czyli stosunek odchylenia standardowego do średniej wartości MCV dla badanej populacji erytrocytów. U zdrowych osób dorosłych RDW-CV wynosi 11,6–14,6%. Zwiększenie RDW oznacza duży rozrzut wielkości erytrocytów, czyli zjawisko określane morfologicznie jako anizocytoza. Występuje ona w wielu stanach patologicznych układu czerwonych krwinek, przede wszystkim jest wczesnym wskaźnikiem rozwijającego się niedoboru żelaza, kiedy w krążeniu pojawia się populacja małych erytrocytów pochodzących z erytropo-

ezy niedoborowej, towarzysząca obecnym jeszcze normocytom.

Obecnie używane analizatory dostarczają również szeregu istotnych informacji dotyczących retikulocytów, w szczególności ich dojrzałości oraz stopnia hemoglobinizacji. Najmłodsze retikulocyty oznaczane są jako HFR (*high fluorescence reticulocytes*), średnio dojrzałe jako MFR (*medium fluorescence reticulocytes*), dojrzałe natomiast jako LFR (*low fluorescence reticulocytes*). Łączny odsetek HFR oraz MFR określany jest jako frakcja niedojrzałych retikulocytów (*immature reticulocyte fraction* – IRF) i stanowi fizjologicznie 1,5–12,7% całej populacji tych komórek. Warto zwrócić uwagę na wskaźnik ich hemoglobinizacji – Ret He (*reticulocyte haemoglobin equivalent*), wynoszący 28–35 pg. Jego obniżenie jest uważane za wczesny laboratoryjny objaw niedoboru żelaza, stwierdzany jeszcze przed obniżeniem się wskaźników krwinek czerwonych w morfologii krwi.

Na populację leukocytów obecnych w warunkach fizjologicznych we krwi obwodowej składają się następujące komórki: granulocyty obojętnochłonne z jądrem pałeczkowatym i podzielonym, granulocyty kwasochłonne, zasadochłonne, limfocyty i monocyty. Liczebność tych populacji komórkowych jest ustalana przez analizatory automatyczne, tzw. 5 diff, oraz wyrażana odsetkowo w stosunku do wszystkich leukocytów i w wartościach bezwzględnych, czyli w liczbie komórek na jednostkę objętości krwi. Najprostsze analizatory (tzw. 3 diff) określają liczbę leukocytów z rozdziałem tylko na trzy podstawowe ich frakcje: neutrofile, limfocyty i tzw. MID (*middle cells*), czyli krwinki jednojądrzaste średniej wielkości, do których zaliczamy monocyty, eozynofile, bazofile oraz komórki patologiczne. Wśród MID mogą się więc znaleźć także młode komórki linii granulocytarnej, takie jak mieloblasty, promielocyty, mielocyty i metamielocyty. Te komórki są identyfikowane przez analizatory 5 diff i określane w raporcie badania najczęściej jako Ig (*immature granulocytes*). Analizatory 5 diff wykazują też ewentualną obecność krążących erytroblastów (*nucleated red blood cells* – NRBC, jądrzaste komórki układu czerwonokrwinkowego krwi), co stwierdza się w różnych stanach patologicznych, takich jak znaczna hemoliza, obecność ognisk hematopoezy pozaszpikowej, przerzuty guzów litych do szpiku kostnego, a także w warunkach znacznie wzmożonej erytropoezy – jako fizjologiczny odczyn na dużą utratę krwi. Niektóre analizatory raportują również obecność komórek oznaczanych jako LIC

(*large immature cells*, duże niedojrzałe komórki, czyli promielocyty, mielocyty, metamielocyty, promonocyty i duże blasty), a także ALY (*atypical lymphocytes*, atypowe limfocyty, do których zalicza się duże limfocyty odczynowe występujące w przebiegu chorób wirusowych, plazmocyty, komórki chłoniakowe lub małe komórki blastyczne).

Należy podkreślić, że w niektórych sytuacjach klinicznych tzw. rozmaz automatyczny, generowany przez analizatory hematologiczne, wymaga weryfikacji przez rozmaz mikroskopowy, zwany potocznie rozmazem ręcznym, oceniany przez doświadczonego diagnostę. Wykonanie takiego rozmazu jest niezbędne wówczas, gdy na wyniku morfologii pojawi się „oflagowanie”, czyli informacja, że automatyczny rozdział leukocytów nie jest możliwy, lub gdy odsetek komórek MID przekracza górny zakres wartości referencyjnej (najczęściej 9–11%). Taki wynik sugeruje bowiem obecność w rozmazie komórek młodych, niewystępujących fizjologicznie we krwi obwodowej, bądź form patologicznych. Zlecenie rozmazu mikroskopowego jest też niezbędne w przypadkach nieprawidłowej liczby leukocytów (leukocytoza lub leukopenia) oraz w razie podejrzenia choroby rozrostowej układu limfoidalnego lub krwiotwórczego.

Warto przypomnieć zasadę, że pierwszym etapem interpretacji stwierdzonych przesunięć w rozmazie krwi obwodowej jest ustalenie, której z subpopulacji leukocytów ta nieprawidłowość dotyczy. Przykładowo – w razie stwierdzenia przewagi odsetkowej limfocytów nad granulocytami, co może wystąpić również u osoby zdrowej, należy na podstawie bezwzględnej liczby tych komórek w jednostce krwi ocenić, czy to odwrócenie ich proporcji jest wynikiem limfocytozy z prawidłową liczbą granulocytów, czy też odwrotnie – mamy do czynienia z granulocytopenią z liczbą limfocytów w granicach wartości referencyjnych. Możliwe jest oczywiście także współistnienie podwyższonej liczby limfocytów z granulocytopenią, co zdarza się np. w chorobach limfoproliferacyjnych z zajęciem szpiku kostnego.

Omawianie wszystkich możliwych przyczyn nieprawidłowości w liczbie lub składzie odsetkowym krwinek białych przekracza zakres niniejszego artykułu. Zwiększenie liczby leukocytów budzi zawsze podejrzenie choroby onkohematologicznej, szczególnie gdy towarzyszy mu dominacja w obrazie krwi populacji komórek o jednorodnej morfologii lub też obecność we krwi komórek niedojrzałych. Trzeba jednak podkreślić, że na

podstawie samego tylko obrazu krwi można ustalić rozpoznanie ostrej białaczki tylko wtedy, gdy populacja komórek białaczkowych, zwanych blastami, przekracza w rozmazie 20%. Zwiększona liczba komórek morfologicznie dojrzałych, takich jak limfocyty, granulocyty lub monocyty, może natomiast mieć charakter zarówno nowotworowy, jak i odczynowy. Różnicowanie pomiędzy leukocytozą nowotworową a odczynowym zwiększeniem liczby leukocytów wymaga badań krwi obwodowej i często, choć nie zawsze, również szpiku kostnego z użyciem metod immunofenotypowych, cyto-genetycznych i molekularnych. Należy też wspomnieć o leukopenii, której właściwa interpretacja sprawia sporo trudności lekarzom POZ, a niekiedy nawet hematologom. Leukopenia z granulocytopenią może być objawem zagrażającej życiu niewydolności krwiotwórczej szpiku kostnego, w szczególności w przebiegu ostrej białaczki lub aplazji szpiku kostnego. O tych chorobach należy zawsze myśleć w diagnostyce różnicowej leukopenii, a ich wykluczenie jest możliwe w warunkach opieki specjalistycznej przez badanie szpiku kostnego. Niepokój powinny budzić następujące objawy: nagły początek granulocytopenii lub jej systematyczne pogłębianie się w kolejnych badaniach, współistnienie innych odchyłeń od normy w obrazie krwi, zwłaszcza niedokrwistości i/lub małopłytkowości, oraz obecność nieprawidłowych komórek w rozmazie krwi obwodowej. Jak wspomniano wyżej, w takich sytuacjach obowiązkowa jest jego ocena mikroskopowa. Tacy pacjenci powinni być kierowani w trybie pilnym na specjalistyczną diagnostykę, chyba że cytopenia jest oczywistym następstwem innej znanej patologii, np. marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub choroby autoimmunologicznej. Należy wziąć pod uwagę związane z granulocytopenią ryzyko infekcji bakteryjnych i grzybiczych. Jest ono niewielkie i porównywalne z osobami zdrowymi w przypadku liczby granulocytów obojętnochłonnych powyżej 1,0 G/l, natomiast znaczne, gdy ich liczba spadnie poniżej 0,5 G/l. Pojawienie się gorączki u takich chorych (gorączka neutropeniczna) powinno być traktowane jako stan zagrożenia życia i jest wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia antybiotykoterapii szerokospektralnej w warunkach szpitalnych. Z drugiej strony należy pamiętać, że u wielu zdrowych osób liczba leukocytów i/lub granulocytów jest stale poniżej dolnej granicy wartości uznanych za referencyjne, co nie powinno być traktowane jako patologia. Przemawia za tym długotrwałe,

nierz wieloletnie występowanie izolowanej leukopenii z wahaniami liczby leukocytów i granulocytów u zdrowej skądinąd osoby, szczególnie jeśli wyniki obniżone przeplatają się z prawidłowymi. Najczęstszą przyczyną takiego stanu jest nieprawidłowa dystrybucja granulocytów w organizmie ze zmniejszeniem puli komórek krążących we krwi obwodowej (tzw. peryferyzacja granulocytów). W sytuacjach wymagających mobilizacji granulocytów do krwi obwodowej (np. infekcje, ciężkie urazy czy ostre stany zapalne) liczba granulocytów krążących się zwiększa, co jest wykorzystywane w prostym badaniu diagnostycznym, jakim jest test hydrokortyzonowy. Zwiększenie liczby granulocytów o co najmniej 2,5 G/l w 3., 4. lub 5. godzinie po podaniu dożylnie hydrokortyzonu w dawce 3 mg/kg m.c. świadczy o zadowalającej rezerwie szpikowej tych komórek i o zachowanej granulopoezie.

Raport z badania morfologii krwi obwodowej zawiera również informacje dotyczące liczby oraz wielkości płytek krwi. Podobnie jak w przypadku erytrocytów i granulocytów zaburzenia liczby płytek krwi mogą być zarówno objawem choroby onkohematologicznej (małopłytkowość jako wyraz wyparcia układu płytkotwórczego przez klon nowotworowy, nadpłytkowość w przebiegu przewlekłego nowotworu mieloproliferacyjnego lub niektórych postaci zespołu mielodysplastycznego), jak i występować w przebiegu wielu chorób nie-nowotworowych, których omówienie przekracza zakres niniejszego artykułu. Małopłytkowość może mieć też charakter samoistny, jest ona wówczas wynikiem obecności przeciwciał przeciwplatek i nosi nazwę pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. U pacjenta ze stwierdzoną po raz pierwszy małopłytkowością należy zawsze myśleć o małopłytkowości rzekomej. Jest to zjawisko laboratoryjne i nie ma znaczenia klinicznego, a polega na aglutynacji płytek w środowisku wersenianu, używanego rutynowo jako antykoagulant w probówkach, do których pobiera się krew na badanie morfologii. Zlepy płytkowe są widoczne na rozmazie krwi obwodowej ocenianym mikroskopowo. Podejrzenie małopłytkowości rzekomej nasuwa szczególnie wykrycie bardzo małej liczby płytek krwi przy nieobecności objawów skazy krwotocznej, a potwierdza ją wykazanie prawidłowej liczby płytek we krwi pobranej na cytrynian.

Planując postępowanie diagnostyczne u pacjenta z małopłytkowością, należy uwzględnić stopień zagrożenia powikłaniami krwotocznymi, które mogą, jak wiadomo, wystąpić samoistnie przy obniżeniu

się liczby płytek krwi poniżej 20–30 G/l (próg bezpieczeństwa hemostaticznego), a co się z tym wiąże – konieczność farmakologicznej korekcji małopłytkowości. Warto przypomnieć, że pierwotna małopłytkowość immunologiczna z liczbą płytek niestwarzającą zagrożenia samoistnymi powikłaniami krwotocznymi nie wymaga leczenia. Mimo że dolna granica wartości referencyjnej liczby płytek krwi wynosi, zależnie od laboratorium, 140–150 G/l, to ich liczba niższa niż ta wartość, ale wyższa niż 100 G/l, jeśli nie towarzyszą jej żadne objawy kliniczne ani inne odchylenia od normy w obrazie hematologicznym, nie jest najczęściej wyrazem patologii układu krwiotwórczego i wymaga tylko okresowej kontroli. Małopłytkowość, nawet powyżej progu bezpieczeństwa hemostaticznego, jest natomiast wskazaniem do pilnej diagnostyki hematologicznej w przypadku systematycznego obniżania się liczby płytek krwi i/lub obecności innych nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej.

Inne, rzadziej wykorzystywane w codziennej praktyce wskaźniki dotyczące płytek krwi podawane w raporcie badania morfologii krwi wykonanego z użyciem analizatora automatycznego mają znaczenie analogiczne do omówionych wyżej wskaźników układu czerwokrwińkowego. Są to: średnia objętość płytek krwi (*mean platelet volume* – MPV), rozrzut wielkości płytek krwi (*platelet distribution width* – PDW), będący wskaźnikiem anizocytozy płytek, odsetek dużych płytek krwi (*platelets large cells ratio* – P-LCR) oraz płytkokryt (PCT), czyli stosunek objętości masy płytek krwi do objętości krwi. Odchylenia od normy w przypadku tych wskaźników powinny być interpretowane łącznie z danymi klinicznymi i innymi parametrami morfologii krwi. Omawiane parametry mogą być przydatne m.in. w diagnostyce różnicowej samoistnej małopłytkowości immunologicznej, która jest często rozpoznaniem z wykluczenia, a w której wielkość płytek jest często podwyższona. Zwiększona wielkość płytek występuje też w niektórych trombotocytopeniach wrodzonych oraz w nabytych zaburzeniach trombotogenezy, takich jak zespoły mielodysplastyczne czy niedokrwistość z niedoboru witaminy B₁₂ i kwasu foliowego.

Bardzo często wykonywanym badaniem związanym z krwinkami czerwonymi jest odczyn Bierackiego (OB), polegający na pomiarze długości drogi opadania erytrocytów w niekrzepnącej krwi w ciągu jednej godziny (pomiar po dwóch godzinach nie jest już zalecany). Przyspieszenie opadania krwinek czerwonych występuje w bardzo

wielu patologiach, choć nie jest objawem charakterystycznym dla żadnej z nich. Opadanie krwinek czerwonych w osoczu z dodatkiem antykoagulantu jest efektem ich aglomeracji i rulonizacji w wyniku interakcji pomiędzy krwinkami. Te interakcje zależą z kolei od właściwości fizykochemicznych samych krwinek (obecność ujemnego ładunku elektrostatycznego na ich powierzchni) i obecności w osoczu substancji, które ten ładunek modyfikują i przez to wpływają na agregację i rulonizację erytrocytów. Krwinkowe przyczyny podwyższonego OB obejmują przede wszystkim obniżenie hematokrytu w przebiegu niedokrwistości. Szczególnie szybko sedymentują makrocyty z uwagi na względnie niską gęstość ładunków ujemnych na ich powierzchni (niski stosunek ich powierzchni do objętości), przez co siły odpychające erytrocyty, a więc zmniejszające ich agregację, są słabsze. Wynika z tego, że w niedokrwistościach makrocytowych OB jest bardziej podwyższone niż w normocytowych, a w tych z kolei bardziej niż w mikrocytowych. Ten mechanizm interakcji międzykrwinkowych tłumaczy obniżenie OB w niedokrwistościach sierpowatokrwinkowych i w nadkrwistościach.

Osoczowe przyczyny zwiększenia OB obejmują, jak wspomniano, obecność substancji sprzyjających agregacji i rulonizacji erytrocytów. Najważniejsze z nich, w kolejności wpływu na szybkość opadania krwinek, to: fibrynogen, β -globuliny, α -globuliny, γ -globuliny i albumina. Sedymentację erytrocytów przyspieszają też haptoglobina i ceruloplazmina. Wynika z tego, że na OB najsilniej wpływają białka prozapalne oraz γ -globuliny, w tym obecność w surowicy białka monoklonalnego. Stanowi to wytłumaczenie znanego zjawiska znacznego zwiększenia OB w chorobach zapalnych i infekcyjnych oraz w gammapatiach monoklonalnych, w tym w szpiczaku plazmocytowym.

W warunkach fizjologicznych OB ulega podwyższeniu w ciąży. Na ten wskaźnik mogą mieć też wpływ niektóre leki, np. preparaty estrogenowo-progestagenowe, heparyna i dekstran.

Niekiedy podwyższenie OB stwierdza się u osoby zdrowej, niewykazującej objawów żadnej patologii. Budzi to z reguły u pacjenta duży niepokój, który czasem udziela się też lekarzowi. Może to prowadzić do zlecenia „na ślepo” wszystkich dostępnych badań laboratoryjnych i obrazowych w celu wykrycia ewentualnej bezobjawowej choroby. Postępowanie takie nie ma uzasadnienia, a wybór badań musi być uzależniony od sytuacji klinicznej. Jako zasadę należy przyjąć, że jedynym obowiązkowym badaniem

u pacjenta z podwyższonym OB bez innych odchyleń w badaniu klinicznym i bez żadnej uchwytnej patologii jest proteinogram, czyli elektroforeza białek surowiczych z poszukiwaniem białka monoklonalnego.

Jak wspomniano wyżej, do najważniejszych przyczyn podwyższonego OB należy hipergammaglobulinemia, czyli wykazana w elektroforezie białek surowicy zwyżka ich frakcji γ . Frakcja ta stanowi przeciętnie 10–20% wszystkich białek surowicy. Pozostałe frakcje to albuminy, globuliny α_1 , α_2 , β_1 i β_2 . Z frakcją γ wędrują immunoglobuliny, więc hipergammaglobulinemia jest najczęściej wynikiem patologicznej nadprodukcji tych białek. Hipergammaglobulinemia może mieć charakter poliklonalny, kiedy produkowane w nadmiarze cząsteczki immunoglobulin wykazują różnorodność dotyczącą tak łańcuchów ciężkich (α , δ , ϵ , γ lub μ), jak i lekkich (κ lub λ). O hipergammaglobulinemii monoklonalnej mówimy natomiast wtedy, gdy wszystkie cząsteczki danej populacji immunoglobulin mają łańcuch ciężki tej samej klasy i łańcuch lekki tego samego typu. Takie białko jest produkowane przez jeden klon plazmocytołów lub limfocytołów i nosi nazwę białka monoklonalnego lub białka M. Ponieważ wszystkie cząsteczki tego białka mają identyczne właściwości fizykochemiczne, wędrują one w polu elektrycznym podczas elektroforezy z taką samą szybkością, co uwidacznia się w postaci wąskiego, ostrego prążka we frakcji γ (lub niekiedy β_2) globulin, zwanego pikiem monoklonalnym. Jeśli białko M występuje w odpowiednio dużym stężeniu, obecność takiego piksu jest wyraźnie widoczna na elektroforegramie białek surowicy i powinna być odnotowana przez diagnostę laboratoryjnego autoryzującego badanie. Obowiązkowe jest wówczas przeprowadzenie pogłębionej diagnostyki w celu scharakteryzowania tego białka i ustalenia przyczyny jego obecności.

Najczęstszą przyczyną obecności białka monoklonalnego w surowicy jest gammapatia monoklonalna, czyli klonalny rozrost limfocytołów lub plazmocytołów. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić przede wszystkim nowotwory plazmocytowe: szpiczak asymptotyczny (tłący się), szpiczak plazmocytowy, odosobniony guz plazmocytowy, amyloidozę AL, chłoniak limfoplazmocytowy. Białko monoklonalne może wystąpić też w innych chorobach limfoproliferacyjnych linii B. Należy jednak podkreślić, że stwierdzenie białka M nie jest dowodem rozrostu nowotworowego plazmocytołów lub komórek limfoidalnych B. Najczęstszym bo-

wiem stanem przebiegającym z jego obecnością jest gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS), niekiedy poprzedzająca rozwój szpiczaka plazmocytowego. U pacjentów z MGUS obecności białka M w surowicy nie towarzyszą żadne objawy kliniczne. Białko M może też występować w chorobach autoimmunologicznych tkanki łącznej i przewlekłych infekcjach.

O ile wykrycie białka M budzi zawsze niepokój onkologiczny z uwagi na konieczność wykluczenia (lub potwierdzenia) rozrostu nowotworowego plazmocytołów, o tyle hipergammaglobulinemia poliklonalna ma prawie zawsze przyczyny nienowotworowe, przede wszystkim przewlekłe choroby wątroby, choroby układowe tkanki łącznej i przewlekłe infekcje, choć może też niekiedy towarzyszyć chłoniakom i guzom litym.

Powyższe uwagi mają na celu skrótowe zasygnalizowanie dużej wartości diagnostycznej podstawowych, prostych badań hematologicznych i wszystkich zawartych w nich informacji. Zamiarem autora było też zasygnalizowanie niebezpieczeństw tkwiących w zbyt pochopnej interpretacji wyników badań wykraczających poza zakres wartości referencyjnych. Każdy odpowiedzialny lekarz chce przede wszystkim uniknąć przeoczenia sygnału alarmowego patologii wymagającej szybkiego leczenia. Rzadziej natomiast myśli się o bardzo szkodliwym wpływie na psychikę pacjenta przedwczesnego napiętnowania go podejrzeniem choroby onkologicznej na podstawie nieprawidłowości w obrazie krwi, które albo są odczynem na chorobę niet dotyczącą układu krwiotwórczego, albo wręcz nie są wyrazem żadnej patologii.

Adres do korespondencji:

prof. Dariusz Wołowicz
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Pasteura 4
50-367 Wrocław