

3. Διαταραχές του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων

Γ. Χρ. Μελέτης, Ε. Τέρπος, Κ. Κωνσταντόπουλος

ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Λευκοκυττάρωση θεωρούμε την αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα σε τιμές πάνω από $12 \times 10^9/l$.
- Λευκοπενία θεωρούμε τη μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα σε τιμές κάτω από $4 \times 10^9/l$.
- Πολυμορφοπυρήνωση ονομάζουμε την αύξηση του αριθμού των πολυμορφοπύρηνων και ραβδοπύρηνων σε τιμές που ξεπερνούν τις $7-8 \times 10^9/l$.
- Μυελαιμία ή στροφή προς τ' αριστερά της κοκκιώδους σειράς είναι η δίοδος και κυκλοφορία στο περιφερικό αίμα άωρων κυττάρων της.
- Ουδετεροπενία ονομάζουμε την ελάττωση του αριθμού των κυκλοφορούντων πολυμορφοπύρηνων στο περιφερικό αίμα σε τιμές μικρότερες των $1.5 \times 10^9/l$.
- Οι βαριές και συνήθως οξείες ουδετεροπενίες με αριθμό πολυμορφοπύρηνων κάτω από $300/\mu L$ ονομάζονται ακοκκιοκυτταραιμίες

1. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ ΤΩΝ ΛΕΥΚΩΝ

Λευκοκυττάρωση θεωρούμε την αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα σε τιμές πάνω από $12 \times 10^9/l$. Ο όρος λευκοκυττάρωση συνήθως υποδηλώνει ουδετεροφιλία, αν και είναι προτιμότερο ο όρος αυτός να χαρακτηρίζεται ειδικότερα σαν ουδετερόφιλη λευκοκυττάρωση (πολυμορφοπυρήνωση), ηωσινόφιλη ή βασεόφιλη λευκοκυττάρωση (ηωσινοφιλία και βασεοφιλία αντίστοιχα). Μερικές φορές οι έντονες λευκοκυτταρώσεις συνοδεύονται κι από στροφή προς τ' αριστερά.

Λευκοπενία θεωρούμε τη μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα σε τιμές κάτω από $4 \times 10^9/l$. Συνήθως οφείλεται σε μείωση των πολυμορφοπύρηνων, ενώ στη μείωση μπορεί να συμμετέχουν τα λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μονοκύτταρα.

1.1. Ποσοτικές διαταραχές

1.1.1. Αύξηση των κυκλοφορούντων λευκών

1.1.1.1 Πολυμορφοπυρήνωση. Μπορεί να είναι φυσιολογική, ιδιοπαθής, αντιδραστική (λοιμώξεις, φλεγμονώδη νοσήματα, καταστροφή ιστών, κακοήθη νοσήματα, φάρμακα, αιμορραγία, αιμόλυση, διαβητική οξέωση) ή να οφείλεται σε πρωτοπαθείς μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές.

1.1.1.2. Ηωσινοφιλία. Μπορεί να είναι αντιδραστική (αλλεργική αντίδραση, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, παρασιτικά νοσήματα, ανοσολογικές διαταραχές, κακοήθειες, ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων κ.α.), κλωνικής αιτιολογίας (χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία, χρόνια μυελογενής λευχαιμία με ηωσινοφιλία, συστηματική μαστοκυττάρωση με ηωσινοφιλία) ή πρωτοπαθής (ιδιοπαθέςσυπερηωσινοφιλικό σύνδρομο).

1.1.1.3. Βασεοφιλία. Κυρίως σε μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (χρόνια μυελογενής λευχαιμία), οξείες λευχαιμίες (οξεία βασεοφιλική λευχαιμία, οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία στη διάγνωση και μετά θεραπεία με ATRA), μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, ελκώδη κολίτιδα, ώσεις (ανεμοβλογιά), υποθυρεοειδισμό, νεοπλάσματα συμπεγών οργάνων (στομάχου, πνεύμονος, ωοθηκών).

1.1.1.4. Μονοκυττάρωση. Μπορεί να οφείλεται σε αντιδραστικά αίτια: (α) φλεγμονώδεις παθήσεις [λοιμώξεις (φυματίωση, σύφιλη, ενδοκαρδίτιδα), αυτοάνοσες παθήσεις (συστηματικός ερυθριματώδης λύκος-ΣΕΛ, ρευματοειδής αρθρίτις-ΡΑ, πολυαρθριίτις), φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου], (β) κακοήθη νοσήματα (ιστιοκυττάρωση, νόσος Hodgkin, λεμφώματα, συμπαγείς όγκοι), (γ) ανοσολογικές διαταραχές (κυκλική ουδετεροπενία, σύνδρομο Kostmann), (δ) φάρμακα (δηλητηρίαση με τετραχλωράνθρακα, χρόνια χορήγηση μεγάλων δόσεων στεροειδών), (ε) αποκατάσταση μετά ακοκκιοκυτταραιμία ή να είναι πρωτοπαθής (οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία, χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία).

1.1.1.5. Λεμφοκυττάρωση. Μπορεί να οφείλεται σε αντιδραστικά αίτια: (α) λοιμώξεις [*Bordetella pertussis*-κοκίτης, ώσεις (λοιμώδης μονοπυρήνωση, ιογενής ηπατίτιδα, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό), ρικετσιώσεις, φυματίωση, σύφιλη, θρουκέλλωση, οξεία λοιμώδης λεμφοκυττάρωση], (β) μετά σπληνεκτομή, (γ) νοσήματα των ενδοκρινών αδένων (υποφυσιακή κι επινεφριδιακή ανεπάρκεια, θυρεοτοξίκωση), (δ) συμπαγείς όγκους (καρκίνος μαστού, προστάτη), (ε) μυασθένεια ή να είναι πρωτοπαθής (λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα).

1.1.2. Μείωση των κυκλοφορούντων λευκών

1.1.2.1. Ουδετεροπενία

1.1.2.1.1. Μειωμένη παραγωγή

- Καταστολή μυελού από φάρμακα ή ακτινοβολία (προκαθορισμένη ή ιδιοσυστασιακή).

- Αντικατάσταση του μυελού από όγκους, αιματολογικές κακοήθειες, κοκκιώματα ή μυελοϊνώση.
- Ανεπάρκειες τροφικών παραγόντων (κακή διατροφή, ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού).
- Διαταραχές αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (κυκλική ουδετεροπενία, κληρονομική ουδετεροπενία Kostman, ινώδης δυσπλασία, σύνδρομο Schwachman-Diamond, συγγενής δυσκεράτωση, σύνδρομο νωθρού πολυμορφοπύρηνου, σύνδρομο Chediak-Higashi).

1.1.2.1.2. Αυξημένη καταστροφή/χρησιμοποίηση/συνάθροιση

- Ιδιοσυστασιακή καταστροφή από φάρμακα (συνήθως ανοσολογικής αρχής, αμινοπυρίνη, πενικιλίνες, φενυτοΐνη, άλατα χρυσού, σουλφοναμίδες).
- Ανοσολογική καταστροφή πολυμορφοπύρηνων (ισοάνοση νεογνική ουδετεροπενία, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής αυτοάνοση ουδετεροπενία).
- Επισυμβαίνουσα λοίμωξη (χρησιμοποίηση).
- Υπερσπληνισμός.
- Συνάθροιση στους πνεύμονες ή στο σπλήνα λόγω ενεργοποίησης συμπληρώματος κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης, σπυαϊμίας ή συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρεια στον ενήλικα.

1.1.2.1.3. Αυξημένη περιθωριοποίηση. Οξεία φάση μερικών λοιμωδών νοσημάτων, αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, ΡΑ), σπληνομεγαλία (σύνδρομο Felty, ελονοσία, σαρκοείδωση), κλιμακτήριος, ιδιοσυστασιακή.

1.1.2.1.4. Άγνωστες ή πολλαπλές αιτίες. Χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία, σύνδρομο Felty.

1.1.2.2. Λεμφοπενία. Μπορεί να οφείλεται σε: (α) μειωμένη παραγωγή [πρωτοπαθή νοσήματα με ανοσοανεπάρκεια (σύνδρομο Wiscott-Aldrich, σύνδρομο Di George, αταξία-τηλεαγγειεκτασία), θυμεκτομή σε νεογνική ηλικία, διήθηση μυελού από νεοπλασματικά κύτταρα], (β) αυξημένη καταστροφή/χρησιμοποίηση/απώλεια (νόσοι κολλαγόνου, οξεία λοίμωξη ή stress, ακτινοβολία, κυτταροτοξικά φάρμακα, αντιλεμφοκυτταρικός ορός, απώλεια λέμφου) ή σε άγνωστο μηχανισμό (κακοήθη νοσήματα, χρόνιες λοιμώξεις).

1.1.2.3. Μονοκυτταροπενία. Εμφανίζεται σε τοξαιμία, σε χορήγηση κορτικοειδών, μετά σπληνεκτομή ή σε καταστάσεις «λειτουργικής» ασπληνίας λόγω μαζικής διήθησης του σπλήνα και σχεδόν τυπικά σε λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων.

1.2. Ποιοτικές διαταραχές

1.2.1. Άωρα κοκκιοκύτταρα

Λευχαιμοειδής αντίδραση, λευχαιμίες, μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα.

1.2.2. Μορφολογικές διαταραχές των πολυμορφοπύρηνων

Τοξική κοκκίωση, σωματία Döhle, κενοτόπια, σύνδρομο Chediak-Higashi, διαταραχή Pelger-Huet.

1.2.3. Παθολογικά λεμφοκύτταρα

Άτυπα λεμφοκύτταρα (ιώσεις, ανοσολογική αντίδραση, τοξοπλάσμωση), πλασματοκυτταροειδή λεμφοκύτταρα (κύτταρα Tórk-ιώσεις, ανοσολογική αντίδραση, μακροσφαιριναιμία Waldenström), λεμφοβλάστες (οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία), λεμφωματικά κύτταρα (λεμφώματα), κύτταρα Sthzary (δερματικό λέμφωμα), τριχωτά κύτταρα (λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα), προλεμφοκύτταρα (προλεμφοκυτταρική λευχαιμία).

2. ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΩΣΗ

Πολυμορφοπυρήνωση ονομάζουμε την αύξηση του αριθμού των πολυμορφοπύρηνων και ραβδοπύρηνων σε τιμές που ξεπερνούν τις $7-8 \times 10^9/L$.

2.1. Παθογενετικοί μηχανισμοί πολυμορφοπυρήνωσης

Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την αύξηση των κυκλοφορούντων πολυμορφοπύρηνων είναι:

2.1.1. Ανακατανομή της περιθωριακής δεξαμενής και της κυκλοφορούσας δεξαμενής των πολυμορφοπύρηνων που έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση της δεύτερης:

Αυτός ο μηχανισμός ευθύνεται για την πολυμορφοπυρήνωση που παρατηρείται στις οξείες ή χρόνιες δηλητηριάσεις, ανοξία, λοιμώξεις, έντονη άσκηση, καταστάσεις stress, και κατά τη χορήγηση φαρμάκων τύπου αδρεναλίνης.

2.1.2. Ταχεία έξοδος και κυκλοφορία στο περιφερικό αίμα των πολυμορφοπύρηνων των “αποθηκών” του μυελού

Με αυτόν το μηχανισμό προκαλείται η λευκοκυττάρωση σαν οξεία απάντηση μετά τη χορήγηση ενδοτοξίνης, κορτικοειδών ή αιτιοχολανολόνης καθώς και στις καταστάσεις stress.

2.1.3. Αναστολή της εξόδου των πολυμορφοπύρηνων προς τους ιστούς

Σε αυτόν οφείλεται η πολυμορφοπυρήνωση που παρατηρείται στη χρόνια λήψη κορτικοειδών.

2.1.4. Αύξηση της μυελικής παραγωγής

Αφορά όλα τα διαμερίσματα κατανομής των πολυμορφοπύρηνων και συνήθως είναι αντίδραση που παρατηρείται κατά τη διάρκεια διαφόρων λοιμώξεων και φλεγμονών, νεοπλασμάτων, ενδοκρινικών νοσημάτων, κατά τη φάση της αναγέννησης του μυελού μετά την αποδρομή ουδετεροπενιών και κατά τη διάρκεια της εξέλιξης των μυελούπερπλαστικών συνδρόμων (στη μυελοσκλήρυνση προστίθεται και η σπληνική παραγωγή) ή τη χορήγηση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων.

2.1.5. Αύξηση της μυελικής παραγωγής και σύγχρονη αύξηση της επιδίωξης των πολυμορφοπύρηνων στο περιφερικό αίμα: Χρόνια μυελογενής λευχαιμία.

Συνήθως στην κλινική πράξη, αυτή η κατάσταση δεν μπορεί να εφαρμοστεί με ακρίβεια και οι εμφανιζόμενες πολυμορφοπυρηνώσεις προκαλούνται από περισσότερους από ένα μηχανισμούς.

Οι φυσιολογικοί παράγοντες που προκαλούν πολυμορφοπυρήνωση μέσω των δύο πρώτων μηχανισμών, είναι η αδρεναλίνη για τον πρώτο και η αιτιολογολανολίνη, τα κορτικοειδή και οι μικροδιακές ενδοτοξίνες για το δεύτερο. Αυτές οι πολυμορφοπυρηνώσεις είναι άμεσες και οφείλονται σε μεταφορά των πολυμορφοπύρηνων από την περιθωριακή στη κυκλοφορούσα δεξαμενή και πιο καθυστερημένες (μετά μερικές ώρες) όταν οφείλονται στην απελευθέρωση πολυμορφοπύρηνων από τις αποθήκες του μυελού. Συνήθως η πολυμορφοπυρήνωση σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι παροδική και υποχωρεί μετά την απομάκρυνση του υπεύθυνου αιτίου (σωματική άσκηση, ηλεκτροπληξία, πόνος, τραυματισμός, χειρουργική επέμβαση, σπασμοί κλπ) ή διαρκεί περισσότερο (δηλητηριάσεις, λοιμώξεις, υποξία, θεραπεία με κορτικοειδή κλπ). Εξάλλου τα κορτικοειδή εμποδίζουν επιπλέον, όπως αναφέρθηκε και την έξοδο των πολυμορφοπύρηνων από το αίμα προς τους ιστούς, ενώ όταν δίνονται για μακρύ χρονικό διάστημα έχουν διεγερτική δράση στην κοκκιοποίηση.

2.2 Αιτία πολυμορφοπυρήνωσης

Υπό τις συνήθεις συνθήκες ο αριθμός των πολυμορφοπύρηνων είναι σταθερός. Ημερήσιες διακυμάνσεις εμφανίζονται λόγω στάθμης κορτικοειδών και των ορμονών του stress, όπως επίσης και στις γυναίκες κατά την έμμηνο ρήση λόγω ορμονικών αιτιών. Τα κυριότερα αίτια πολυμορφοπυρήνωσης είναι:

2.2.1. Βακτηριακές λοιμώξεις

Λοίμωξη από μικρόβια, μύκητες (ακτινομυκητίαση κλπ), ιούς, σπειροχαιίτες (ικτεροαιμορραγική σπειροχαιίτωση κλπ) και παράσιτα (ηπατική διστομίαση κλπ) δημιουργούν συχνά πολυμορφοπυρήνωση. Πολλές φορές σε λοιμώξεις εμ-

φανίζονται τοξική κοκκίωση, σωματία Dphle ή και κενοτόπια στα πολυμορφοπύρηνα. Η λοίμωξη μπορεί να είναι εμφανής, γενικευμένη (σηψαιμία) ή λανθάνουσα (ενδοκαρδίτιδα, ουρολοίμωξη, φατνιακά αποστήματα). Λανθάνουσα λοίμωξη των ανώτερων αναπνευστικών οδών μπορεί να εξηγήσει την πολυμορφοπυρήνωση των καπνιστών. Όταν η λοίμωξη δεν είναι εμφανής πρέπει να γίνεται έλεγχος για βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, εν τω βάθει αποστήματα (ιδιαίτερα ενδοκοιλιακά), χρόνιες λοιμώξεις από μύκητες ή μυκοβακτηρίδια, ανιούσα χολαγγειίτιδα και σε νοσηλευόμενους αρρώστους λοίμωξη καθετήρων ή προθέσεων.

Η πολυμορφοπυρήνωση είναι σπάνια κατά τη διάρκεια ιώσεων (πολιομυελίτιδα, έρπης, λύσσα) και συνήθως απουσιάζει από τα ιογενή νοσήματα καθώς και από μερικά μικροβιακά νοσήματα όπως ο μελιταίος πυρετός, ο τυφοειδής πυρετός και η φυματίωση (μερικές φορές σε οξεία λοίμωξη εμφανίζεται λευκοκυττάρωση και λευχαιμοειδής αντίδραση που διορθώνεται με αντιφυματική αγωγή).

Η πολυμορφοπυρήνωση είναι τόσο πιο έντονη, όσο πιο βαριά και παρατεταμένη είναι η λοίμωξη. Τα πολυμορφοπύρηνα μπορεί να φτάσουν τις $50-100 \times 10^9/L$ κατά τη διάρκεια μιας σηψαιμίας, αλλά και κατά την οξεία φάση μιας τοπικής λοίμωξης (σταφυλοκοκκική λοίμωξη, πνευμονιοκοκκική πνευμονία κλπ).

Είναι δυνατή η εμφάνιση μικρής στροφής προς τ' αριστερά, δηλ. παρουσία ραβδοπύρηνων, μεταμυελοκυττάρων, και μυελοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Απαιτείται διάκριση από τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία με κυτταρογενετικό έλεγχο, μέτρηση αλκαλικής φωσφατάσης των ουδετερόφιλων και μοριακές τεχνικές αν χρειαστεί.

Στις φλεγμονώδεις παθήσεις μπορεί να συνυπάρχει αναιμία και θρομβοκυττάρωση.

2.2.2. Φλεγμονώδη νοσήματα

Αρκετά νοσήματα δημιουργούν πολυμορφοπυρήνωση, όπως ρευματοειδής αρθρίτις, οξώδης πολυαρθρίτις, κρίση ουρικής αρθρίτιδας, διάφορες αγγειίτιδες και μυϊτιδες, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, κίρρωσή ήπατος, μεσογειακός πυρετός, θυρεοειδίτιδα, περιοδοντίτιδα, ρευματικός πυρετός, ηπατίτιδα, δερματίτιδα, σύνδρομο Sweet κ.α.

2.2.3. Συμπαγείς όγκοι

Σε αυτούς ανήκουν κυρίως οι όγκοι πνεύμονος, στομάχου, παγκρέατος, μήτρας, εγκεφάλου κι ιδιαίτερα όταν αναπτύσσονται ταχέως ή εμφανίζουν μεταστάσεις στο ήπαρ και στο μυελό των οστών ή συνοδεύονται από νέκρωση.

Πολυμορφοπυρήνωση συνοδεύει συχνά παρανεοπλασματικά σύνδρομα.

2.2.4. Μυελοϊπερπλαστικά σύνδρομα

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία εμφανίζει χαρακτηριστικά έντονη στροφή προς τ' αριστερά (κυρίαρχο κύτταρο το μυελοκύτταρο), πολυμορφοπυρήνωση, ηωσινοφιλία, βασεοφιλία και θρομβοκυττάρωση. Η χρόνια ουδετερόφιλη λευχαιμία εξ' ορισμού εμφανίζει έντονη πολυμορφοπυρήνωση, συνοδευόμενη αρκετές φορές από ηωσινοφιλία και τοξική κοκκίωση. Η μυελοσκλήρυνση εμφανίζει μέτρια αύξηση του αριθμού των λευκών στην πολυκυτταραιμική της φάση, μικρή στροφή προς τ' αριστερά, κυκλοφορία ερυθροδλαστών στο περιφερικό αίμα κι ύπαρξη δακρυοκυττάρωσης. Η ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία παρουσιάζει αύξηση της τιμής του αιματοκρίτη, του αριθμού των πολυμορφοπύρηνων και των αιμοπεταλίων.

2.2.5. Λεμφώματα

Μερικές φορές σε λεμφώματα ή στη νόσο του Hodgkin εμφανίζεται πολυμορφοπυρήνωση που μπορεί να συνοδεύεται και από ηωσινοφιλία.

2.2.6. Μεταβολικά νοσήματα

Νεφρική ανεπάρκεια, διαβητική κετοξέωση, υπερθυρεοειδισμός, εκλαμψία, κυκλοφορική ανακοπή, υπερπαραγωγή ACTH κ.α.

2.2.7. Νέκρωση ιστών

Εγκαύματα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία παγκρεατίτις, χειρουργικές επεμβάσεις, πνευμονική εμβολή, έμφρακτο του εντέρου, γάγγραινα χωρίς επιμόλυνση, οξεία αιμορραγία σε κοιλότητες (αίμαρθρο, υπαραχνοειδής αιμορραγία, ρήξη εξωμήτριας κύησης κλπ), σύνδρομο καταπλάκωσης, οξεία κιτρίνη ατροφία του ήπατος, κ.α).

2.2.8. Κάπνισμα

Μπορεί να προκαλέσει αύξηση του αριθμού των πολυμορφοπύρηνων μέχρι $15 \times 10^9/L$. Πιθανότατα ευθύνονται λοιμώξεις των αεροφόρων οδών ή και ουσίες του καπνού. Αρκετά συχνά υπάρχει και συνοδός δευτεροπαθής ερυθραιμία. Τόσο η πολυμορφοπυρήνωση όσο και η ερυθροκυττάρωση εξαφανίζονται με τη διακοπή του καπνίσματος.

2.2.9. Φάρμακα

Κορτικοειδή, αδρεναλίνη, ισταμίνη, ηπαρίνη, αιτιοχολανολόνη, λίθιο, ρανι-

τιδίνη, κινιδόνη κα.

2.2.10. Σπληνεκτομή

Πολυμορφοπυρήνωση είναι συνήθης μετά σπληνεκτομή και συχνά συνοδεύεται και με αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

2.2.11. Αναγέννηση του μυελού

Μετά μια οξεία αιμορραγία ή αιμόλυση ή κατά τη φάση αποκατάσταση μιας απλασίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας μπορεί να παρατηρηθεί πολυμορφοπυρήνωση, όπως και μετά θεραπεία μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει πιθανότητα μυελαιμίας, κυκλοφορίας ερυθροδλαστών στο περιφερικό αίμα και αύξησης του αριθμού των αιμοπεταλίων.

2.2.12. Αλλεργική αντίδραση

Πολυμορφοπυρήνωση μπορεί να παρατηρηθεί σε αναφυλακτική αντίδραση και σε θεραπεία απευαισθητοποίησης. Συνοδεύεται συνήθως από ηωσινοφιλία.

2.2.13. Θεραπεία με G-CSF ή GM-CSF

2.2.14. Δηλητηρίαση

Μολυβδίαση, δηλητηρίαση με υδράργυρο, βενζόλιο, δακτυλίτιδα, δηλητήρια φιδιών, εντόμων κλπ.

2.2.15. Χρόνια ιδιοπαθής και κληρονομική πολυμορφοπυρήνωση

2.2.16. Οικογενής και σποραδική πολυμορφοπυρήνωση

Καλοήθης κατάσταση, που απαιτεί, όμως, συχνή παρακολούθηση διότι μερικοί άρρωστοι αναπτύσσουν νοσήματα όπως αγγειΐτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα ή νόσο του Hodgkin.

2.2.17. Φυσιολογικές

Πολυμορφοπύρηντα άνω των $8 \times 10^9/L$ δε δείχνουν πάντα υποκείμενη νόσο αφού υπάρχουν και “φυσιολογικές” αιτίες πολυμορφοπυρήνωσης που μπορεί να εμφανιστεί στα νεογέννητα, σε εγκυμοσύνη χωρίς επιπλοκές (ιδιαίτερα στο τελευταίο τρίμηνο· προσοχή γιατί μπορεί να είναι πρόδρομο σημείο εκλαμψίας ή αιμορραγίας), stress, φυσική άσκηση (αυξημένες κατεχολαμίνες και γλυκοκορτικοειδή), έντονη καταπόνηση (λευκά μέχρι και $50 \times 10^9/L$), αποκατάσταση μετά ηρεμία, ρίγος, σπασμοί, έντονος πόνος, αφυδάτωση, παροξυντική ταχυκαρδία.

2.3. Προσέγγιση ενός αρρώστου με πολυμορφοπυρήνωση

Όταν προσεγγίζουμε ένα ασθενή με πολυμορφοπυρήνωση θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν το κάπνισμα, η αγχώδης κατάσταση, η γνωστή νεοπλασία ή το ιστορικό λήψης φαρμάκων. Η ανεύρεση πολυμορφοπυρήνωσης με παρουσία ραβδοπύρηνων και τοξικής κοκκίωσης στα πολυμορφοπύρηνια σχετίζεται με φλεγμονή σε εξέλιξη (προσφέρει σημαντική βοήθεια στη διάγνωση σκωληκοειδίτιδας, χολοκυστίτιδας, βακτηριακής κυνάγχης κλπ). Αν η αιτία πολυμορφοπυρήνωσης δεν είναι εμφανής, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από πυρετό ή άλλα σημεία φλεγμονής, θα πρέπει να γίνεται σκέψη για υποξείες λοιμώξεις (οστεομυελίτιδα, φυματίωση, αποστήματα κλπ). Επί ύπαρξης στροφής προς τ' αριστερά, αύξησης των βασεόφιλων ή ανεξήγητης σπληνομεγαλίας θα πρέπει να γίνεται σκέψη για ύπαρξη κάποιας μυελοϋπερπλαστικής νόσου (ΧΜΛ, μυελοσκλήρυνση, πολυκυτταραιμία). Η μέτρηση της αλκαλικής φωσφατάσης των πολυμορφοπύρηνων (LAP) επί μέτριας λευκοκυττάρωσης μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση φλεγμονής (αυξημένο score LAP) από τη ΧΜΛ (απουσία, score 0), ενώ ποικίλλει στα άλλα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα. Η βιταμίνη B₁₂ του ορού είναι αυξημένη τόσο στις καλοήθεις πολυμορφοπυρήνώσεις όσο και στην ΧΜΛ. Επί ανεξήγητης πολυμορφοπυρήνωσης θα πρέπει να γίνεται έλεγχος ανίχνευσης της χιμαιρικής πρωτεΐνης bcr-abl χαρακτηριστικής στη ΧΜΛ.

3. ΜΥΕΛΑΙΜΙΑ (ΛΕΥΧΑΙΜΟΕΙΔΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ)

Μυελαιμία ονομάζεται η δίοδος και κυκλοφορία στο περιφερικό αίμα άωρων κυττάρων της κοκκιώδους σειράς. Οφείλεται σε:

- Έντονη αντιδραστική πολυμορφοπυρήνωση όπως σε βακτηριακές λοιμώξεις και φλεγμονές (πνευμονία, μηνιγγίτιδα, διφθερίτιδα, φυματίωση). Η μυελαιμία στις περιπτώσεις αυτές είναι γενικά μέτρια (περίπου 5% των κοκκιοκυττάρων) και αποτελείται κυρίως από τις πιο ώριμες μορφές (ραβδοπύρηνια, μεταμυελοκύτταρα, μυελοκύτταρα). Συχνά λοιμώξεις μπορούν να μιμηθούν στο περιφερικό αίμα εικόνα λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (κοκίτης, ανεμοβλογιά, λοιμώδης μονοπυρήνωση, λοιμώδης λεμφοκυττάρωση, φυματίωση) ή μονοκυτταρικής λευχαιμίας (φυματίωση).

- Αναγέννηση του μυελού μετά από απλασία, ακοκκιοκυτταραιμία, σε οξεία αιμόλυση και βαριά αιμορραγία. Εδώ η μυελαιμία είναι παροδική.

- Μεταστάσεις στο μυελό των οστών από νεοπλάσματα. Μερικές φορές η μυελαιμία συνοδεύεται από κυκλοφορία ερυθροβλαστών στο περιφερικό αίμα.

- Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (κυρίως χρόνια μυελογενής λευχαιμία, μυελοσκλήρυνση, θρομβοκυτταραιμία): Η στροφή προς τ' αριστερά είναι έντονη και αποτελείται από όλα τα στάδια ωρίμανσης της κοκκιώδους σειράς.

- Πολλαπλούν μύελωμα, νόσος του Hodgkin.
- Εκλαμφία, βαριά εγκαύματα, δηλητηρίαση με υδράργυρο.

4. ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

Στους ενήλικες θεωρούμε ότι υπάρχει ουδετεροπενία όταν ο αριθμός των κυκλοφορούντων πολυμορφοπύρηνων στο περιφερικό αίμα είναι κάτω από $1.5 \times 10^9/l$. Οι βαριές και συνήθως οξείες ουδετεροπενίες με αριθμό πολυμορφοπύρηνων κάτω από $0.3 \times 10^9/l$ ονομάζονται ακοκκιοκυτταραιμίες και κατά κανόνα είναι φαρμακευτικής αιτιολογίας. Οι ουδετεροπενίες συνήθως είναι επίμονες και διαρκούν μερικές εβδομάδες ή και χρόνια και μερικές φορές είναι οριστικές και μόνιμες.

Από παθοφυσιολογική άποψη το όριο των 1.5×10^9 πολυμορφοπύρηνων ανά λίτρο δεν έχει σαφή κλινική σημασία και μάλλον οι εκδηλώσεις των ουδετεροπενικών αρρώστων εξαρτώνται από την κινητική και τη διαθεσιμότητα των πολυμορφοπύρηνων του μυελικού και του περιφερικού διαμερίσματος, που επηρεάζουν τον αριθμό και τη λειτουργικότητά τους. Γενικά φαίνεται ότι άρρωστοι με αριθμό πολυμορφοπύρηνων μεταξύ $0,5-1 \times 10^9/l$ παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων, ενώ όταν τα πολυμορφοπύρηνια πέσουν κάτω από $0,5 \times 10^9/l$ ο κίνδυνος εμφάνισης βαριάς λοίμωξης είναι πάρα πολύ μεγάλος (αν και φαίνεται να εξαρτάται επίσης και από τον απόλυτο αριθμό των μονοκυττάρων).

4.1. Αιτία ουδετεροπενίας

4.1.1. Επίκτητες

Είναι οι πιο συχνές. Χωρίζονται σε οξείες και χρόνιες

4.1.1.1. Οξείες

4.1.1.1. 1. Λοιμώξεις:

- Ιογενείς: Λοιμώδης μονοπυρήνωση, ερυθρά, ιλαρά, ηπατίτιδα, γρίπη, παρωτίτιδα, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Η ουδετεροπενία (άλλοτε άλλου βαθμού) είναι συνήθως παροδική, ενώ μερικές φορές μετά λοιμώδη μονοπυρήνωση ή μετά ιογενείς ηπατίτιδες η ουδετεροπενία είναι βαριά και παρατεταμένη.

- Βακτηριακές: Τυφοειδής πυρετός, σηψαιμία από αρνητικά κατά Gram μικρόβια, μελιταίος πυρετός, βαριά φυματίωση (στην κεχροειδή μορφή, ωστόσο, εμφανίζεται πολυμορφοπυρήνωση). Οι βαριές σηψαιμίες συνοδεύονται από ουδετεροπενία ή και πανκυτταροπενία (ανεπάρκεια μυελού, αυξημένη καταστροφή πολυμορφοπύρηνων, αύξηση περιθωριακής δεξαμενής, αυξημένη έξοδος πολυμορφοπύρηνων προς τους ιστούς) που συνήθως έχει οξεία εμφάνιση και πορεία.

- Παρασιτικές: Σπλαχνική λείσημανίαση, ελονοσία, τοξοπλάσμωση.

4.1.1.1.2 Φάρμακα (βλέπε 4.5)

4.1.1.2. Χρόνιες

4.1.1.2.1. Υπερσπληνισμός (διόγκωση του σπληνός οποιασδήποτε αιτιολογίας, συνοδός αναιμία και θρομβοπενία).

4.1.1.2.2. Μυελική ανεπάρκεια: Συνδυάζεται συνήθως με αναιμία ή και θρομβοπενία, αλλά η ουδετεροπενία μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου. Μυελική ανεπάρκεια εμφανίζεται σε.

- Απλαστική αναιμία.

- Αμιγή απλασία της κοκκιώδους σειράς (πολύ σπάνια).

- Διήθηση του μυελού: Η ουδετεροπενία μπορεί να είναι η πιο πρόωμη και η μόνη εκδήλωση της διήθησης του μυελού από κύτταρα οξείας λευχαιμίας, λεμφώματος, μυελώματος, τριχωτής λευχαιμίας, χρόνιας λεμφικής λευχαιμίας (διαίτερα από T κύτταρα) και μεταστάσεων από νεοπλασμάτα.

- Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B₁₂. Η εμφάνιση ουδετεροπενίας είναι κανόνας στη βαριά μεγαλοβλαστική αναιμία, ενώ μπορεί να εμφανίζεται συχνά σε άλλες στερεητικές καταστάσεις (σιδηροπενική αναιμία, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, ψυχογενής ανορεξία, καχεξία, ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων κλπ) και αποκαθίσταται μετά τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας.

- Επίκτητα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Είναι συχνό εύρημα και κυρίως παρατηρείται στις περιπτώσεις σιδηροβλαστικής αναιμίας, νυκτερινής παροξυστικής αιμοσφαιρινουρίας, ανθεκτικής αναιμίας χωρίς εμφανή διαταραχή του μυελογράμματος καθώς και στις ανθεκτικές αναιμίες με περίσσεια βλαστών. Σπάνια η ουδετεροπενία είναι το μόνο εύρημα (χωρίς εμφάνιση αναιμίας, μακροκυττάρωσης, θρομβοπενίας ή μονοκυττάρωσης) και η διάγνωση είναι αρκετά δύσκολη όταν υπάρχουν μόνον ενδείξεις δυσπλασίας χωρίς αύξηση των άωρων κυττάρων της κοκκιώδους σειράς.

4.1.1.2.3. Σύνδρομο Felty. Σπληνομεγαλία και ουδετεροπενία (μερικές φορές βαριά) που γίνεται καλά ανεκτή (σπάνια εμφάνιση λοιμώξεων) στα πλαίσια μιας ρευματοειδούς αρθρίτιδας (μερικές φορές οροαρνητικής).

Ο μηχανισμός είναι πολύπλοκος. Η ουδετεροπενία είναι κεντρικής αιτιολογίας (διαταραχή της παραγωγής και αναστολή εξόδου των πολυμορφοπύρηνων από το μυελό) και περιφερικής αιτιολογίας (υπερσπληνισμός, καθήλωση ανοσοσυμπλεγμάτων στα πολυμορφοπύρηνια, αύξηση της περιθωριακής δεξαμενής των πολυμορφοπύρηνων). Η μείωση των πολυμορφοπύρηνων συνοδεύεται και από διαταραχή του χημειοτακτισμού.

Μυελόγραμμα: Εξαφάνιση των πιο ώριμων μορφών της κοκκιώδους σειράς (μυελοκυττάρων, μεταμυελοκυττάρων και διατήρηση των πιο άωρων μορφών, δίνοντας την εικόνα ψευδο-αναστολής στην ωρίμανση της κοκκιώδους σειράς).

4.1.1.2.4. Αυτοάνοσες. Μεμονωμένη εμφάνιση ουδετεροπενίας ή κατά τη διάρκεια ενός αυτοάνοσου νοσήματος (π.χ. ΣΕΛ) λόγω ανάπτυξης αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων (περιφερική καταστροφή των πολυμορφοπύρηνων). Στο ΣΕΛ η ουδετεροπενία είναι μέτρια και γίνεται καλά ανεκτή, ενώ η επιβίωση των πολυμορφοπύρηνων είναι σχεδόν φυσιολογική. Ωστόσο σε μερικές περιπτώσεις η ουδετεροπενία μπορεί να είναι βαριά και αποτελεί μέρος της εμφανιζόμενης πανκυτταροπενίας (μειωμένος αριθμός CFU-C, ανεύρεση στον ορό ανοσοσφαιρίνης που αναστέλλει την ανάπτυξη τους, ανασταλτική δράση T-λεμφοκυττάρων και γενικά ενδείξεις αυτοάνοσης αρχής της ουδετεροπενίας).

4.1.1.2.5. Άλλες ανοσολογικές ουδετεροπενίες. Κυρίως ουδετεροπενίες νεογνών. IgG αντισώματα κατά ειδικών αντιγόνων των πολυμορφοπύρηνων που υπάρχουν στον πατέρα και απουσιάζουν από τη μητέρα, περνούν τον πλακούντα και καθλώνονται στα πολυμορφοπύρηνια του εμβρύου. Ανιχνεύονται στον ορό της μητέρας και του νεογνού και συγκολλούν τα πολυμορφοπύρηνια του πατέρα. Επίσης αυτοάνοσες θρομβοπενίες θρεφών (αντί-NA² αντισώματα), αυτοάνοσες ουδετεροπενίες και ουδετεροπενίες από ανοσοσυμπλέγματα.

4.1.1.2.6. Λόγω ανοσολογικής καταστολής της κοκκιοποίησης. Καταστολή των CFU-C από ανοσοσφαιρίνες IgG ή IgM κατά την πορεία μιας ιδιοπαθούς απλαστικής αναιμίας, ΣΕΛ ή ηωσινοφιλικής περιτονεϊτιδας ή καταστολή των CFU-C από κατασταλτικά T λεμφοκύτταρα στην απλαστική αναιμία, ΣΕΛ, ρευματοειδή αρθρίτιδα ή λευχαιμία από T κύτταρα.

4.1.1.2.7. Ακτινοβολία και χημικά προϊόντα. Είναι συχνά αιτία μόνον αμιγούς ουδετεροπενίας ή συνοδευόμενης από θρομβοπενία ή και αναιμία. Οι οξείες ουδετεροπενίες ή ακοκκιοκυτταραιμίες βραχείας διάρκειας είναι συχνά ανοσολογικής αρχής, ενώ οι ουδετεροπενίες που διαρκούν για μερικές εβδομάδες μέχρι και μήνες είναι συχνά μόνιμες. Συνήθως πρόκειται για μυελική απλασία ή για μυελοδυσπλασία. Η απλασία της κοκκιοκύτταρης σειράς αναμένεται πάντοτε μετά την ακτινοβολία και μετά τη χορήγηση ορισμένων φαρμάκων (κυτταροστατικά, κολχικίνη, χλωραμφενικόλη κλπ) ανάλογα με το χρόνο χορήγησης και τη δόση, ενώ μερικές φορές εμφανίζεται μόνο σε μερικά άτομα (ατομική ευαισθησία) μετά τη χορήγηση φαρμάκων που συνήθως γίνονται καλά ανεκτά (μερικές φορές αύξηση της στάθμης του φαρμάκου στο αίμα λόγω βραδύτερου μεταβολισμού του, άλλοτε μέσω αναστολής της σύνθεσης του DNA από το φάρμακο λόγω ύπαρξης ενζυματικού ελλείμματος όπως συμβαίνει με τη χορήγηση σουλφασαλαζίνης ή χλωροπροπαμίδης αντίστοιχα). Αρκετές φορές η ουδετεροπενία οφείλεται και στην προκαλούμενη δυσκοκκιοποίηση (αντιμεταβολίτες, πριμιδόνη, φαινυλβουταζόνη, χλωραμφενικόλη, πυριμεθαμίνη, υδαντοΐνες).

4.1.1.2.8. Νοσήματα των ενδοκρινών αδένων. Αρκετά νοσήματα όπως ο υπερθυρεοειδισμός (μερικές φορές η ουδετεροπενία οφείλεται και στη χορήγηση αντιθυρεοειδικών σκευασμάτων, σε αύξηση της περιθωριακής δεξαμενής και στην ύπαρξη αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων), η υποφυσιακή ανεπάρκεια, η

νόσος του Addison, ο υποθυρεοειδισμός (διόρθωση της ουδετεροπενίας μετά τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης) και η νόσος του Hasimoto συνοδεύονται από άλλοτε άλλο βαθμό ουδετεροπενία.

4.1.1.2.9. Ιδιοπαθής. Ουδετεροπενία των ενηλίκων με κοκκιώδη σειρά στο μυελό φυσιολογική, υποπλαστική ή υπερπλαστική, με φυσιολογικό αριθμό GM-CSF και μείωση του ποσοστού των κυττάρων της κοκκιώδους σειράς που βρίσκονται σε κυτταρικό κύκλο.

4.1.1.2.10. Ιδιοσυστασιακή. Νέγροι (συνήθως χωρίς κανένα επεισόδιο λοίμωξης).

4.1.1.2.11. Καλοήθης ουδετεροπενία. Γυναίκες κοντά στην εμμηνόπαυση (αύξηση της περιθωριακής δεξαμενής των πολυμορφοπύρηνων).

4.1.1.2.12. Άλλες σπάνιες ουδετεροπενίες. Ουδετεροπενία μπορεί να παρατηρηθεί σε παγκρεατική ανεπάρκεια (μείωση συνολικής παραγωγής), οξεία λήψη οινόπνευματος (μη αποδοτική κοκκιοποίηση, μείωση συνολικής παραγωγής και μείωση επιβίωσης των πολυμορφοπύρηνων), υπερκαρωτιναίμια, διούρηση ορωτικού οξέος και σε άλλα σπάνια νοσήματα.

ΟΤΑΝ ΔΕ ΒΡΕΘΕΙ ΚΑΜΙΑ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑΣ ΕΠΙΒΑΛΛΕΤΑΙ Η ΣΥΧΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΚΑΙ Ο ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ.

4.1.1.2.12.1. Κληρονομικές

Συνήθως είναι χρόνιες και σπάνιες.

4.1.1.2.12.1.1. Αζοκιοκυτταραιμία Kostman. Οικογενειακή εμφάνιση, κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται από πολλαπλές λοιμώξεις στα νεογνά και πολύ κακή πρόγνωση. Κλινική απάντηση με χορήγηση G-CSF.

4.1.1.2.12.1.2. Κυκλική ουδετεροπενία. Οικογενειακή εμφάνιση, μεταβίβαση με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Εμφανίζεται κάθε 3 εβδομάδες, διαρκεί 4-5 μέρες, μερικές φορές υπάρχει οικογενειακή εμφάνιση, συχνά αύξηση των μονοκυττάρων. Η αιτιολογία της είναι άγνωστη (ενοχοποιείται η αύξηση της περιθωριακής δεξαμενής ;).

4.1.1.2.12.1.3. Νόσος Chediak-Higashi. Χαρακτηρίζεται από μερικό αλφισμό των πασχόντων, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, νευροπάθεια, φωτοφοβία, ευπάθεια στις λοιμώξεις (πολυμορφοπύρηνια με γιγάντια κοκκία, διαταραχές χημειοταξίας, φαγοκυττάρωσης, ενδοκυττάριας πέψης και θανάτωσης των μικροβίων).

4.2. Παθοφυσιολογία των ουδετεροπενιών

Διάφοροι μηχανισμοί, μόνοι τους ή σε συνδυασμό, ευθύνονται για την εμφάνιση της ουδετεροπενίας:

4.2.1. Ανεπάρκεια κοκκιοποίησης, “απλασία ή δυσπλασία”.

4.2.1.1. Μείωση της συνολικής μυελικής παραγωγής (υποπλασία της κοκκιώδους σειράς). Αυτή μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή να οφείλεται στη δράση φαρμάκων (κυτταροστατικά, αντιμεταβολίτες, φαινοθειαζίνες κλπ) ή στη δράση φαρμάκων που προκαλούν αναστολή της μυελικής παραγωγής μέσω ενός μηχανισμού υπερευαισθησίας που μπορεί να δρα οξέως ή χρονίως).

4.2.1.2. Μείωση της αποδοτικής μυελικής παραγωγής πολυμορφοπύρηνων (υπερπλασία της κοκκιώδους σειράς) με **διαταραχές ωρίμανσης και ενδείξεις ενδομυελικής καταστροφής** (στερητικές αναιμίες, φάρμακα όπως αντιμεταβολίτες, ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος κ.α). Η ανεπαρκής κοκκιοποίηση λόγω υποπλασίας ή δυσπλασίας της κοκκιώδους σειράς (μείωση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων, πρόωγη ενδομυελική καταστροφή, αναστολή εξόδου ώριμων πολυμορφοπύρηνων στο περιφερικό αίμα) μπορεί να αφορά τα ίδια τα κύτταρα της κοκκιώδους σειράς ή να οφείλεται σε εξωκυτταρικά αίτια.

4.2.1.1.1. Κυτταρικά αίτια. Βλάβη των CFU-C ή των CFU-S.

- Κληρονομική.
- Επίκτητη.
- Ιονίζουσες ακτινοβολίες.
- Χημικές ουσίες: βενζόλιο, φάρμακα.
- Ιδιοπαθείς.

4.2.1.1.2. Μη κυτταρικά αίτια.

Αναστολείς των CFU-C:

- Ανοσολογικοί: Αυτοαντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα, T λεμφοκύτταρα.
- Μη-ανοσολογικοί: Ιντερφερόνη, LIA, NIA (Leucocyte ή Neutrophil Inhibiting Activity).

Αναστολείς των CSF:

- Πιθανός ρόλος της λακτοφερίνης
- Ανεπάρκειες : Βιταμίνης B₁₂, φυλλικού οξέος, σιδήρου, χαλκού.
- Λοιμώξεις από βακτηρίδια ή ιούς.
- Τοξίνες.
- Ανοσοσφαιρίνες.
- Ανεπάρκεια φυλλικών.

4.2.1.3. Μείωση της επιβίωσης των πολυμορφοπύρηνων λόγω αυξημένης περιφερικής χρησιμοποίησης (υποξίες λοιμώξεις), λόγω αυξημένης καταστροφής ή καταστροφής στον σπλήνα (υπερσπληνισμός) ή λόγω αυξημένης καταστροφής από ανάπτυξη αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων (λευκοτοξίνες, λευκοσυγκολλητίνες) ή λόγω χρήσης φαρμάκων που προκαλούν παραγωγή “απτινών” και αντιδράσεις τύπου πυραμιδόνης (φάρμακο + απτίνη + πολυμορφοπύρηνο).

4.2.1.3.1. Κυτταρικά αίτια.

Δυσκοκκιοποιήσεις:

- Συγγενείς.
- Επίκτητες.

4.2.1.3.2. Μη κυτταρικά αίτια.

- Ανοσολογικά: αυτοαντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα.
- Μικροβιακές τοξίνες ;
- Σπληνομεγαλία: συνάθροιση και φαγοκυττάρωση.
- Καλοήθης ή κακοήθης ιστιοκυττάρωση (αύξηση φαγοκυτταρικού συστήματος)

4.2.1.4. Δυσκολία στην απελευθέρωση των πολυμορφοπύρηνων από τον μυελό των οστών.

- Κληρονομικές.
- Επίκτητες (δυσκοκκιοποιήσεις).
- Ανεπάρκεια αιμοποιητικών παραγόντων.
- Χημικές ουσίες.
- Ανοσολογικές.
- Ιδιοπαθείς (μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα).

4.2.1.5. Αύξηση της περιθωριακής δεξαμενής. Ανώμαλη κατανομή στο κυκλοφορούν και περιθωριακό διαμέρισμα των πολυμορφοπύρηνων και μερικές φορές και στο μυελικό διαμέρισμα των κατά τα άλλα φυσιολογικά παραγόμενων και επιδιδόντων πολυμορφοπύρηνων (ψευδείς ουδετεροπενίες, που αποδίδονται πολλές οικογενείς ουδετεροπενίες).

- Κληρονομική.
- Επίκτητη.
- Ρευματοειδής αρθρίτις.
- Κίρρωση.
- Μονοκλωνικές παραπρωτεΐναιμιες.
- Υποθυρεοειδισμός.
- Λοιμώξεις από βακτηρίδια και ιούς.
- Επίκτητες αιμοποιητικές δυσπλασίες.
- Κλιμακτήριος.

4.2.1.6. Μείωση της συνολικής παραγωγής πολυμορφοπύρηνων ή μη αποδοτική κοκκιοποίηση σε συνδυασμό με μείωση της επιδίωσης στην περιφέρεια. Λευχαιμίες και άλλα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα που συνδυάζονται με υπερσπληνισμό, σπληναιμία ή υπέρξη λευκοσυγκολλητινών καθώς και μετά από μακρά χορήγηση αντιμεταβολιτών (μείωση της παραγωγής ή και παραγωγή μη φυσιολογικών πολυμορφοπύρηνων που καταστρέφονται γρήγορα στην περιφέρεια).

4.2.1.7. Μη καλή απελευθέρωση από τον μυελό των οστών. Κληρονομική ή

επίκτητη δυσκοκκιοποίηση (ανεπάρκειες αιμοποιητικών παραγόντων, χημικά προϊόντα, ανοσολογικά αίτια και ιδιοπαθής όπως συμβαίνει στα προλευχαιμικά σύνδρομα κλπ).

4.3. Προσέγγιση ενός αρρώστου με ουδετεροπενία η ακκοκιοκυτταραιμία

4.3.1. Ιστορικό

- Λήψη φαρμάκων.
- Έκθεση σε ακτινοβολία.
- Λήψη κυτταροστατικών.
- Πρόσφατη ιογενής λοίμωξη.
- Επαφή με τοξικά προϊόντα (θενζόλιο, εντομοκτόνα, κόλλες, βαφές κλπ).
- Ευρήματα υποκείμενων λοιμώξεων (παρατεινόμενος πυρετός άγνωστης αιτίας, ταξίδια, επαγγελματική απασχόληση).
- Υποκείμενα νοσήματα (ενδοκρινολογικά, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική νόσος, στερητικά σύνδρομα, διόγκωση του σπληνός, νοσήματα κολλαγόνου ή άλλα αυτοάνοσα νοσήματα).
- Συχνότητα και βαρύτητα των πρόσφατων βακτηριακών λοιμώξεων, οξεία ή χρόνια εμφάνιση της ουδετεροπενίας.
- Ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ουδετεροπενίας.
- Κυκλική φύση των συμπτωμάτων.
- Ιστορικό αιματολογικής νόσου ή κακοήθειας.

4.3.2. Κλινική εξέταση

- Ευρήματα αιματολογικής νόσου ή κακοήθειας.
- Διόγκωση λεμφαδένων.
- Διόγκωση σπληνός.
- Ευρήματα μεγαλοβλαστικής αναιμίας ή άλλων στερητικών καταστάσεων.
- Ευρήματα αιμορραγικής διάθεσης ή λοίμωξης.
- Ευρήματα άλλων υποκείμενων νοσημάτων που ευθύνονται για εμφάνιση ουδετεροπενίας.

4.3.3. Εργαστηριακές εξετάσεις

- Γενική αίματος, ΤΚΕ και συνήθης βιοχημικός έλεγχος.
- Λευκοκυτταρικός τύπος (απόλυτος αριθμός πολυμορφοπύρηνων).
- Επίχρισμα περιφερικού αίματος για την παρατήρηση της μορφολογίας ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων (αποκλεισμός ψευδούς λευκοπενίας λόγω του φαινομένου συγκόλλησης των πολυμορφοπύρηνων).
- Έλεγχος για αντιπυρηνικά αντισώματα και ρευματοειδή παράγοντα.
- Καλλιέργειες αίματος, αντίδραση Mantoux και ιολογικός έλεγχος.
- Ορολογικός και ανοσολογικός έλεγχος για την αναζήτηση νοσημάτων που

συννοδεύονται από ουδετεροπενία.

- Μυελόγραμμα και βιοψία μυελού (διάκριση περιφερικών από τις κεντρικές ουδετεροπενίες).

4.3.4. Άλλες εξετάσεις αν υπάρχει ανάγκη

- Έλεγχος για αναζήτηση αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων.
- Κυτταρογενετικός έλεγχος.
- Καλλιέργειες μυελού (Βρουκέλωση, φυματίωση).
- Ανάπτυξη κοκκιοκυτταρικών αποικιών *in vitro*.
- Μελέτη της επιδίωσης και της κινητικής των κοκκιοκυττάρων (χορήγηση λευκών σε ακοκκυτταραιμικούς αρρώστους, σήμανση με διάφορους ιχνηθέτες και παρακολούθηση της εξαφάνισής τους από την κυκλοφορία).
- Μελέτη των αποθηκών του μυελού με ετιοχολανολόνη, ενδοτοξίνη ή κορτικοειδή (μετά νυκτερινή ανάπαυση χορήγηση 40 mg προεδνιζολόνης και μέτρηση των πολυμορφοπύρηνων πριν και μετά τη χορήγηση. Αύξηση του απόλυτου αριθμού πάνω από $2 \times 10^9/L$ δείχνει μάλλον ότι το μυελικό διαμέρισμα είναι φυσιολογικό).

4.4. Ιατρογενείς ουδετεροπενίες

ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ: Αριθμός λευκών $<4 \times 10^9/l$.

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ: Αριθμός πολυμορφοπύρηνων $<1.5 \times 10^9/l$. (Ηπια $1-1.5 \times 10^9/l$, μέτρια $0.5-1 \times 10^9/l$, βαριά $<0.5 \times 10^9/l$).

ΑΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ: Αριθμός πολυμορφοπύρηνων $<0.5 \times 10^9/l$.

4.4.1. Αιτιολογία

1) Ανοσο-αλλεργικός μηχανισμός:

- Καθήλωση των συμπλεγμάτων αντιγόνου (φάρμακο) - αντισώματος κατά του φαρμάκου στην επιφάνεια των πολυμορφοπύρηνων και των πρόδρομων μορφών τους, που έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή τους (οξεία εμφάνιση ουδετεροπενίας).

- Προηγούμενη ευαισθητοποίηση.

- Σύμβαμα που δε συνδέεται με τη δόση (για την πρόκληση ακοκκιοκυτταραιμίας αρκεί μια ελάχιστη δόση του φαρμάκου).

- Μπορεί να αφορά μέχρι και τις πρόδρομες μυελικές προδραμίδες των πολυμορφοπύρηνων (π.χ. αμινοπυρίνη).

- Μπορεί να αφορά μόνο τα ώριμα πολυμορφοπύρηνια (π.χ. κινιδίνη).

2) Τοξικός μηχανισμός:

- Άμεση κυτταροτοξικότητα του φαρμάκου στα κύτταρα της κοκκιδώδους σειράς (προοδευτική εγκατάσταση της ουδετεροπενίας).

- Όχι προηγούμενη ευαισθητοποίηση.
- Σύμβαμα που συνδέεται με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου.
- Φάρμακα τοξικά για όλα τα άτομα (κυτταροστατικά).
- Φάρμακα τοξικά για μερικά άτομα (εμπλέκονται ενζυματικές διαταραχές στο μεταβολισμό του φαρμάκου) (φαινοθειαζίνες, σουλφοναμίδες, αντιφλεγμονώδη).

Κυριότερα φάρμακα που ενοχοποιούνται στην εμφάνιση ακοκκιοκυτταραιμίας (ο πίνακας συνεχώς αυξάνεται):

- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (φαινυλδουταζόνη, ινδομεθακίνη).
- Σκευάσματα που περιέχουν αμινοπυρίνη και νοραμινοπυρίνη.
- Σουλφοναμίδες: Αντιβιοτικά (σουλφαμεθοξαζόλη-τριμεθοπρίμη), υπογλυκαιμικά ή θειαζιδικά παράγωγα.
- Αντιβιοτικά: Αμπικιλίνη, κεφαλοθίνη, νοβοδοικίνη κλπ.
- Αντιθυρεοειδικά σύνθεσης (καρβιμαζόλη).
- D-πενικιλαμίνη
- L-DOPA
- Φαινυλινδανενδιόνη.
- Βαρθιουρικά.
- Φαινοθειαζίνες (χλωροπρομαζίνη, προμεθαζίνη).
- Υδαντοΐνες.
- Captopril
- Χλωραμφενικόλη.
- Ψυχοτρόπα (κλοζαπίνη).

4.4.2. Διάγνωση

1) Κλινική εικόνα: οξεία έναρξη με:

- Συμπτώματα και σημεία από την στοματική κοιλότητα και το φάρυγγα (τα πιο συχνά εμφανιζόμενα): Ελκονεκρωτική κυνάγχη, έλκη στόματος (στοματίτιδα από Candida).

- Εμφάνιση σηπτικού πυρετού.

- Διάφορες λοιμώξεις εστίες όπως στο δέρμα, τους πνεύμονες, το ορθό, το ουροποιογεννητικό σύστημα κλπ (είναι συχνά η αιτία αποκάλυψης της νόσου).

2) Γενική εξέταση αίματος:

- Φυσιολογική ερυθρά και αιμοπεταλιακή σειρά.

- έντονη λευκοπενία και ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ.

3) Μυελόγραμμα:

- Παρουσία της ερυθράς και της μεγακαρουκυτταρικής σειράς.

Κοκκιώδης σειρά:

- Είτε απουσιάζουν όλες οι πρόδρομες μορφές των πολυμορφοπύρηνων (από το βλαστικό κύτταρο μέχρι το πολυμορφοπύρηνο).

- Είτε υπάρχει αναστολή ωρίμανσης (ψευδής) (υπάρχουν βλάστες και προμυελοκύτταρα και απουσιάζουν οι πιο ώριμες μορφές).

Αυτή η εμφάνιση στο μυελό μπορεί να ομοιάζει με την οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (όμως δε βρίσκονται ραβδία Auer, σημεία διάχυτης ενδαγγειακής πήξης και οι άλλες μυελικές σειρές είναι φυσιολογικές). Συχνά βρίσκεται αύξηση της αναλογίας των πλασματοκυττάρων και λεμφοκυττάρων (διάκριση από το μυέλωμα με την ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων. Στην ακοκκιοκυτταραιμία μπορεί να παρατηρηθεί διάχυτη πολυκλωνική αύξηση των γ-σφαιρινών).

Η αιτιολογική διάγνωση στηρίζεται:

- Στο ιστορικό λήψης φαρμάκων πριν από το συμβάν (σπουδαιότητα χρονολογικής συσχέτισης).

- Στην *in vitro* δοκιμασία (όχι πάντα θετική) που δείχνει την ύπαρξη στον ορό του αρρώστου αντισωμάτων κατά των πολυμορφοπύρηνων (λευκοκυτταροτοξικότητα).

4.4.3. Θεραπεία

- Διακοπή του ή των φαρμάκων που θεωρούνται υπεύθυνα.

- Εισαγωγή και νοσηλεία σε Αιματολογική Κλινική.

- Νοσηλεία αν είναι δυνατόν σε στείρο περιβάλλον.

- Σε αρρώστους χωρίς λοίμωξη και πυρετό: στενή παρακολούθηση.

- Όταν υπάρχει πυρετός ή λοίμωξη: Χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος (αν υπάρχει πυρετός ή ρίγος, λήψη δειγμάτων από βιολογικά υγρά για καλλιέργεια, λήψη αιμοκαλλιεργειών και στη συνέχεια έναρξη αντιβίωσης).

- Αν υπάρχει ανοχή στους συνδυασμούς των αντιβιοτικών και στα αντιμυκητιακά φάρμακα, συνιστώνται μεταγγίσεις λευκών αιμοσφαιρίων.

- Χορήγηση G-CSF ή GM-CSF.

Όταν με τα λαμβανόμενα μέτρα ελεγχθεί η λοίμωξη, η εξέλιξη των αρρώστων είναι συχνά καλή, (προοδευτική πτώση του πυρετού και αύξηση του αριθμού των πολυμορφοπύρηνων). Αρκετές φορές κατά τη φάση της αποκατάστασης της ακοκκιοκυτταραιμίας εμφανίζεται μονοκυττάρωση και παροδική στροφή προς τ'αριστερά.

Η εξέλιξη της νόσου συνήθως διαρκεί περίπου 3 βδομάδες.

Η αποκατάσταση της ακοκκιοκυτταραιμίας μετά τη διακοπή του ενοχο-

ποιούμενου φαρμάκου είναι ενδεικτική για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

4.4.4. Πρόληψη

- ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ στον άρρωστο να παίρνει το υπεύθυνο φάρμακο (η επανάληψη θα προκαλούσε ξανά καινούργιο επεισόδιο ακοκκιοκυτταραιμίας με ταχύτατη πτώση των πολυμορφοπύρηνων σε περίπτωση που ευθύνεται ανοσολογικός μηχανισμός).

- Δίνουμε στον άρρωστο έναν κατάλογο των φαρμάκων που θεωρούνται υπεύθυνα (χημική και εμπορική ονομασία των φαρμάκων).

- ΚΑΝΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΧΩΡΙΣ ΤΗ ΣΥΜΒΟΥΛΗ ΓΙΑΤΡΟΥ.

Άλλη αιτία ιατρογενούς ακοκκιοκυτταραιμίας: ακτινοβολίες.

4.5. Φάρμακα και ουσίες που ενοχοποιούνται για πρόκληση λευκοπενίας

- Αλκοόλη.
- Αλκυλιόντες παράγοντες: Χλωραμβουκίλη κλπ.
- Άλλα κυτταροστατικά.
- Αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη: Αμινοπυρίνη και παράγωγα, διπυρόνη, φενακετίνη, ασπιρίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυλδουταζόνη, ινδομεθακίνη, ιβοπροφένη, τολμετίνη κ.α.
- Άλατα χρυσού.
- Αντιβιοτικά: Χλωραμφενικόλη, νιτροφουραντοΐνη, αμπικιλίνη, μεθικιλίνη, πενικιλίνη, κεφαλοσπορίνες, οξακιλίνη, ογκμεντίνη, μετρονιδαζόλη, νορφλοξασίνη, γενταμυκίνη, πυριμεθαμίνη, ριστοσετίνη, θανκομυκίνη κ.α..
- Σουλφοναμίδες: Σουλφανιλαμίδη, σουλφισοξαζόλη, σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη, αζουλφιδίνη, σουλφαπυριδίνη, σουλφαθειαζόλη, σουλφαδιαζίνη, σουλφαγουανιδίνη, σουλφασαλαζίνη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, κ.α.
- Αντιεπιληπτικά: Διφαινυλοϋδαντοΐνη και άλλα παράγωγα υδαντοΐνης, τριδιόνη, φαινοβαρβιτάλη, μεσαντοΐνη κ.α.
- Αντιθρομβωτικά: Θειουρακίλη, προπυλθειουρακίλη, μεθιμαζόλη, καρβιμαζόλη.
- Αντιδιαβητικά: Τολβουταμίδη, καρβουταμίδη, χλωροπροπαμίδη κ.α.
- Κινίνη και κινιδίνη.
- Αλλοπουρινόλη.
- Βενζόλιο και παράγωγα.
- Αντιισταμινικά: Τριπελεναμίνη, μεθαφενιλίνη, θεναλιδίνη, χλωροφενιραμίνη κ.α.
- Σιμεθιδίνη, ραντιδίνη.
- Φαινοθειαζίνες και άλλα ηρεμιστικά (χλωροπρομαζίνη, προχλωροπεραζίνη, προμαζίνη, θειοριδαζίνη, μεπαζίνη, ιμιπραμίνη και άλλα τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά, διαζεπάμη, μεπροπαμάτη, αλοπεριδόλη).

- Άλλα φάρμακα: Δινιτροφενόλη, φενινδιόνη, πενικιλλαμίνη, υδραργυρικά διουρητικά, DDT, εθακρυνικό οξύ προκαϊναμίδη, δαψώνη. ενώσεις αντιμονίου, π्लासμοκίνη κ.α.

4.6. Ποιοτικές διαταραχές πολυμορφοπυρήνων

4.6.1. Πρωτοπαθείς

- Χρόνια κοκκιοματώδης νόσος.
- Σύνδρομο Job.
- Ανεπάρκεια μυελούπεροξειδάσης.
- Σύνδρομο Chediak-Higashi.
- Σύνδρομο νωθρού πολυμορφοπύρηνου.

4.6.2. Δευτεροπαθείς

- Διαταραχές ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος.
- Υποφωσφαταιμία.
- Δρεπανοκυτταρική αναμία.
- Σακχαρώδης διαβήτης.
- Αλκοολισμός.
- Χορήγηση κορτικοειδών.

4.7. Διαταραχές χημειοταξίας των πολυμορφοπυρήνων

- Σύνδρομο Job (υπερανοσοσφαιριναμία E).
- Σύνδρομο Chediak-Higashi.
- Σύνδρομο Kartagener.
- Βαριά καχεξία.
- Νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD).
- Δερματοπάθειες (ατοπική δερματίτιδα, εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα, ιχθύαση).
- Σακχαρώδης διαβήτης.
- Δυσλειτουργία ακτίνης.
- Συνοδευόμενες από ουδετεροπενία (σύνδρομο Schwachman-Diamond, σύνδρομο νωθρού πολυμορφοπύρηνου).
- Νεογέννητα.
- Φάρμακα (κολχικίνη).
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών.
- Σύνδρομο Down.
- Λοιμώξεις.
- Περιοδική νόσος.

- Υποφωσφαταιμία με ελαττωμένη αδενοσίνιο-τριφωσφατάση στα κύτταρα.
- Ανεπάρκεια ψευδαργύρου.
- Κακοήθη νοσήματα.
- Ουραιμία.

4.7. Διαταραχές οψωνινοποίησης και φαγοκυττάρωσης

4.7.1. Διαταραχές οψωνινοποίησης

- Νεογέννητα (ελαττωμένη IgM).
- Ανεπάρκεια συμπληρώματος.
- Ανεπάρκεια IgG, αγαμμασφαιριναιμία Bruton's.
- Μυέλωμα, χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, μη-Hodgkin λεμφώματα.
- Χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, κίρρωση.
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- Σπληνεκτομή.

4.7.2. Διαταραχές φαγοκυττάρωσης

- Βλάβες του μυελού των οστών (οξεία λευχαιμία, μυελοϋπερπλαστικά και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα).
- Συνοδευόμενη από ουδετεροπενία.
- Ανεπάρκεια τουφσίνης.
- Ανεπάρκεια γλυκοπρωτεΐνης της μεμβράνης.
- Δυσλειτουργία ακτίνης.

4.8. In vitro δοκιμασίες της λειτουργικότητας των πολυμορφοκυττάρων

4.8.1. Μορφολογία

- Μικροσκόπιο αντιθέσεως φάσεων, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, αλλαγές μορφολογίας.

4.8.2. Προσκόλληση/Συγκόλληση

- Σε γυαλί ή πλαστικό, χρησιμοποίηση συγκολλητινομέτρου.

4.8.3. Κινητικότητα

- Μετανάστευση με χημειοτακτικούς παράγοντες.

4.8.4. Έκκριση

- Μέτρηση λυσοσωμικών ενζύμων, λακτοφερίνης, πρωτεΐνης που συνδέει τη βιταμίνη B₁₂.

4.8.5. Βακτηριοκτόνος δράση

- Καταστροφή *Staphylococcus aureus* ή άλλων μικροβίων, δοκιμασία NBT, παραγωγή ριζών οξυγόνου

4.8.6. Φαγοκυττάρωση

- Κάθαρση μικροοργανισμών, σωματίδια latex, δοκιμασίες ελέγχου του παρακκλώματος της μονοφωσφορικής εξόξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dreyfus B. Hematologie, Flammarion, Paris, 1987.
2. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Essential Haematology, 4th Edition, Blackwell Scientific Publ. London, 2001.
3. Testa NG, Molineux G. Haemopoiesis. A practical approach. IRL Press. Oxford University Press, 1993.
4. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology, McGray-Hill Publishing Company, 6th Edition, New York, 2001.
5. Wintrobe MM. Clinical Hematology, 8th edition, Lea and Febinger, New York, 1991.
6. Γιαταγάνας Ξ. Αιμοποιητικό σύστημα-Λευκά αιμοσφαίρια. Κοκκώδης σειρά. Στο: Αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1997, σελ. 44-56.
7. Ηλιόπουλος Γ. Φυσιολογία και φυσιοπαθολογία του αίματος και των αιμοποιητικών οργάνων. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1989.
8. Ηλιόπουλος Γ. Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες και αναστολείς της αιμοποίησης. Σεμιν. Εσωτ. Παθολ. 1, 99-110, 1994.
9. Κυριάκου Δ, Αλεξανδράκης Μ, Ηλιόπουλος Γ. Εισαγωγή στην Αιμοποίηση. Ιατρικές Εκδόσεις “Αιμοβιολογική”, Ηράκλειο Κρήτης, 1966.
10. Μελέτης Ι. Από το Αιματολογικό Εύρημα στη Διάγνωση. Εκδόσεις “Νηρέας”, 6^η Έκδοση, Αθήνα, 2003.
11. Μελέτης Ι. Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών στην Βαριά Απλαστική Αναμία. Εκδόσεις “Νηρέας”, Αθήνα 1989.
12. Μελέτης Ι. Άτλας Αιματολογίας. Εκδόσεις “Νηρέας”, Αθήνα 2000.
13. Μελέτης Ι, Μελέτης Χρ. Σαμάροκος Μ, Γιαταγάνας Ξ, Λουκόπουλος Δ. CDROM Άτλας Αιματολογίας. Εκδόσεις “Νηρέας”, Αθήνα 1996.
14. Μελέτης Ι, Μελέτης Χρ. CDROM Αιματολογία-Διαγνωστική Προσέγγιση. Εκδόσεις “Νηρέας”, Αθήνα 1998.
15. Μελέτης Ι. Απλαστική αναμία. Εκδόσεις “Ζήτα”, Αθήνα 1998.
16. Μελέτης Ι. Αιμοποιητικό σύστημα-Ερυθροκύτταρα. Στο Αξιολόγηση των εργαστηριακών εξετάσεων. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1997, σελ. 19-43.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- A.** Πότε έχουμε λευκοκυττάρωση και πότε λευκοπενία;
- B.** Αναφέρατε περιπτώσεις ουδετεροπενίας λόγω μειωμένης παραγωγής.
- Γ.** Που μπορεί να οφείλεται η λεμφοπενία;
- Δ.** Αναφέρατε “φυσιολογικές” πολυμορφοκυτταρώσεις
- Ε.** Αναφέρατε ουδετεροπενίες λόγω αύξησης της περιθωριακής δεξαμενής.