

Bendrojo hematologinio tyrimo leukocitų rodiklių pokyčių interpretacija: limfocitozė ir limfocitopenija

Gabrielė Jonauskaitė¹, Benas Matuzevičius¹, Rėda Matuzevičienė^{2,3}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Faculty of Medicine, Vilnius University

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

³ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras

Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of Laboratory Medicine

El. paštas: gabriele.jonauskaite@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Įvadas. Bendrasis hematologinis tyrimas (BHT) yra svarbus diagnostinis įrankis kiekvienam gydytojui. Limfocitai, smulkiau skirstomi į T ir B limfocitus ir NK ląsteles, yra svarbios imuninės sistemos ląstelės, atsakingos už humoralinį ir ląstelinį imunitetą ir aktualios daugelio ligų patogenezėi ir eigai. Dažnai pasitaikantys limfocitų kiekio pokyčiai, registruojami bendruoju hematologiniu tyrimu, gali padėti įtarti ligą, įvertinti ligos eigą, diferencijuoti ją nuo kitų ligų. Būtent efektyvi limfocitų kiekio pokyčių interpretacija gali palengvinti įvairių ligų diagnostiką. Limfocitozės

ir limfocitopenijos etiologinių priežasčių žinojimas ir vartojamasis diagnostikos algoritmais gali lemti sklandesnę diagnostiką ir gydymo procesą.

Tyrimo tikslas. Atlikti literatūros analizę, pateikti pagrindines limfocitų kiekio pokyčių priežastis ir sudaryti diagnostikos algoritmus, padėsiančius diferencijuoti skirtingas ligas, sukeliančias limfocitozę arba limfocitopeniją.

Tyrimo metodai. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis keliomis duomenų bazėmis: PubMed, ScienceDirect, ResearchGate ir kitais patikimais šaltiniais, įvedus reikšminius žodžius laisvos paieškos būdu. Atrinkta 51 studija, aktuali tyrimo tikslo sąlygoms patenkinti neapsiribojant laiku ar išankstiniu atrankos protokolu.

Išvados. Remiantis atlikta literatūros analize sudaryti diagnostikos algoritmai, bendrajame hematologiniame tyrime atradus limfocitozę arba limfocitopeniją, padės gydytojui tinkamai reaguoti į kiekvieną būklę, keičiančią limfocitų kiekį periferiniame kraujyje. Svarbu atsižvelgti į paciento anamnezės, klinikinio tyrimo duomenis prieš siunčiant jį kitiems tyrimams ar konsultuoti specialistams. Diagnostikos algoritmai skatina rinktis efektyvius ir ekonomiškus metodus diagnozuojant ligą, vertinant ligos dinamiką ir planuojant gydymą, taip mažinant nereikalingų tyrimų žalą ir pagreitinant diagnostiką.

Reikšminiai žodžiai: kraujo tyrimai, bendrasis hematologinis tyrimas, limfocitozė, limfocitopenija, algoritmas.

ĮVADAS

Limfocitai yra imuninės kraujo ląstelės, leukocitų potipis, jie atsakingi už ląstelinį ir humoralinį imunitetą specifinei organizmo apsaugai nuo antigenų. Trys pagrindinės limfocitų rūšys yra įgytojo imuniteto T ir B limfocitai bei įgimtojo imuniteto NK ląstelės. T limfocitai bręsta čiobriaukėje, jie atsakingi už ląstelių valdomas citotoksines reakcijas ir už vėlyvas padidėjusio jautrumo reakcijas, taip pat T limfocitai gamina imuninį atsaką reguliuojančius citokinus ir reguliuoja B limfocitų veiklą [1]. B limfocitai pateikia antigenus T limfocitams ir gali tapti antikūnus išskiriančiomis plazminėmis ląstelėmis. NK ląstelės atpažįsta ir naikina pakitusias organizmo ląsteles bei virusinius antigenus.

Bendrasis hematologinis tyrimas (BHT) yra itin aktualus gydytojo praktikoje ir gali būti naudingas vertinant limfocitų kiekio pokyčius periferiniame kraujyje. Absoliutus limfocitų kiekis atspindi analizatoriaus aptiktą limfocitų kiekį tūrio vienetu (litre). Limfocitozė – limfocitų kiekio padidėjimas virš pamatinio intervalo, suaugusių pacientų kraujyje nustatoma, kai absoliutus limfocitų kiekis viršija $4,0 \times 10^9/l$

[2]. Vaikams iki maždaug devynerių metų limfocitų pamatinis intervalas yra kitoks, nes jiems būdingi didesni limfocitų kiekiai – vidutiniškai apie $6,0 \times 10^9/l$ [3]. Limfocitopenija – limfocitų kiekio sumažėjimas. Suaugusių pacientų kraujyje limfocitopenija nustatoma tada, kai absoliutus limfocitų kiekis yra mažesnis nei $1,0 \times 10^9/l$. Procentinė limfocitų dalis (limfocitų ir visų leukocitų santykis) yra naudinga santykiniam limfocitų kiekio nuokrypiui įvertinti; sveikam pacientui limfocitai turėtų sudaryti 20–40 % visų leukocitų.

Straipsnyje aptariamos pagrindinės limfocitozės ir limfocitopenijos priežastys, jų diferencinė diagnostika. Limfocitų kiekio vertinimas automatizuotu hematologiniu analizatoriumi gali padėti pasirinkti tolesnius tyrimus paciento būklei vertinti. Remiantis papildomų tyrimų rezultatais ir paciento simptomais bendrasis hematologinis tyrimas tampa svarbiu įrankiu diagnozuojant įvairias klinikines būkles.

Darbo tikslas: bendrojo hematologinio tyrimo rezultatų interpretacija, papildomų tolesnių tyrimų taikymas ir diferencinių diagnostinių algoritmų sudarymas esant limfocitų kiekio pokyčiams.

1. LIMFOCITOZĖ

Limfocitozė gali būti pirminė arba antrinė (reakcinė). Pirminė limfocitozė dažniausiai būdinga limfoproliferacinėms ligoms, t. y. būklėms, susijusioms su išaugusiu monokloninių limfocitų kiekiu dėl mutacijų nulemtu ne-taisyklingo tam tikros limfocitų populiacijos brendimo ir proliferavimo. Antrinė limfocitozė lydi būkles, kai limfocitų daugėja polikloniškai, t. y. organizmui reaguojant į tam tikrą išorinį dirgiklį: infekcijas, toksinus, citokinus ar į kitus nežinomus veiksnius. Abiem atvejais limfocitozė gali atsirasti dėl daugybės skirtingų šiame skyriuje aptariamų etiologinių priežasčių, kurioms nustatyti pasitelkiami įvairūs metodai.

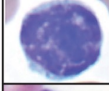
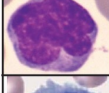
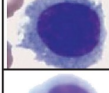
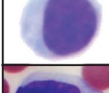
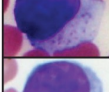
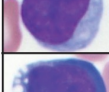
1.1. Pirminė limfocitozė

1.1.1. Piktybinės limfocitų ligos – tai limfoproliferacinės ligos, kurias dar galima skirstyti smulkiau. Detalus limfoidinių ir mieloidinių neoplazmų skirstymas pateikiamas 2022 metų Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) hematolinfoidinių navikų klasifikacijoje [4, 5]. Limfocitozė gali sukelti leukemijos – tai grupė hematologinių ligų, kurioms būdingas leukocitų apoptozės, proliferacijos ir brendimo kaulų čiulpuose sutrikimas [6]. Limfocitozė gali atsirasti ir limfomų leukeminės fazės metu. Limfomos paveikia organizmo limfoidinį audinį, lemia kloninę limfocitų proliferaciją, o leukeminėje fazėje limfocitai patenka į periferinį kraują ir jau gali būti aptinkami atliekant BHT [7]. Labiausiai paplitusi Vakarų šalyse yra lėtinė limfoleukemija – ja sergant pasireiškia monokloninė limfocitozė, pagausėja subrendusių, bet nefunkcionalių B limfocitų [8]. Ūminė limfoblastinė leukemija neretai pasireiškia vaikams, ji yra antroje vietoje pagal ūminių leukemijų dažnumą suaugusiųjų populiacijoje, sergant šia liga kaulų čiulpai gamina per daug nesubrendusių limfocitų [9]. Limfocitozė pasireiškia ir esant kitoms piktybinėms limfocitų ligoms, pavyzdžiui, plaukuotų ląstelių leukemijai, didelių grūdėtų limfocitų leukemijai, suaugusiųjų T ląstelių leukemijai, B limfocitų limfomų leukeminei fazei.

Atskirti šias limfoproliferacines ligas gali būti nelengva. Svarbu nustatyti, ar limfocitozė yra piktybinė, monokloninė – šiuo atveju limfocitozė dažniausiai vystysis palaipsniui [10]. Paskyrus BHT, paciento kraujo analizės metu hematologinis analizatorius gali pateikti įspėjimą, jog kokybiškai pakitę limfocitai yra atipiniai. Tokiu atveju automatiškai atliekamas refleksinis BHT (RBHT) susidedantis iš BHT ir citomorfologinio kraujo tyrimo (s. mikroskopinio kraujo tepinėlio tyrimo). Citomorfologinis kraujo tyrimas gali parodyti specifinius morfologinius pakitimus, pavyzdžiui, limfomoms būdingus iš kitų ląstelių išsiskiriančius monomorfiškus atipinius limfocitus [11]. Apžiūros metu įtaręs piktybinę ligą, pats gydytojas gali paskirti užsakomąjį BHT (UBHT): laboratorijoje iš karto atliekami abu – bendrasis hematologinis tyrimas ir citomorfologinis kraujo tyrimas. Galutiniam diagnozės patvirtinimui gydytojas hematologas skiria tėkmės citometriją. Kai kurioms piktybinėms ligoms diagnozuoti gali prireikti ir molekulinės genetikos ar kitų specifinių tyrimų.

Atliekant citomorfologinį kraujo tyrimą svarbu įvertinti pačių limfocitų pokyčius. Jeigu randama atipinių limfocitų, mažų subrendusių limfocitų su nedaug

citoplazmos ir aptinkami Gumprechto šešėliai, reikėtų įtarti lėtinę limfoleukemiją. Šia liga sergantys pacientai dažnai yra vyresnio amžiaus, be to, diagnozuojama ir anemija bei trombocitopenija. Plaukuotų ląstelių leukemijai būdingi „plaukuoti“ limfocitai. Esant didelių grūdėtų limfocitų leukemijai, citomorfologiniu kraujo tyrimu aptinkami jai būdingi dideli grūdėti limfocitai. Svarbu atkreipti dėmesį, kad sergant didelių grūdėtų limfocitų leukemija limfocitozė gali būti praeinanti ir pasireikšti tik streso ar fizinės veiklos metu. Esant marginalinės zonos limfomai BHT randama ir anemija bei trombocitopenija, o citomorfologinis kraujo tyrimas rodo, kad limfocitai turi citoplazmines išaugas. Folikulinei limfomai būdingi truputį didesni nei normalūs limfocitai bei persilenkę arba perskilę jų branduoliai. Mažo ar vidutinio laipsnio limfomoms būdingi maži perskilę limfocitai, matomi atliekant citomorfologinį tyrimą. Išsamiau galimi limfocitų morfologijos pokyčiai vaizduojami 1 paveiksle.

		DIFERENCINĖ DIAGNOZĖ		PAPILDOMI TYRIMAI
Maži, apvalūs branduoliai →		CLL MBL	MCL T-PLL	Tėkmės citometrija CLL FISH FISH CCND1/IGH
Perlenkti, skelti branduoliai →		FL MCL Atipinė CLL	T limfocitų limfomos Kokliušas	Tėkmės citometrija FISH CCND1/IGH, BCL2 Audiinių biopsija
Susisukę branduoliai →		Sezary sindromas Suaugusiųjų T limfocitų leukemija		Tėkmės citometrija T limfocitų kloniskumas
Citoplazma su išaugomis →		HCL SMZL	T-PLL LPL	Tėkmės citometrija BRAF
Plazmacitoidinė forma →		LPL Plazminių ląstelių leukemija Plazminių ląstelių mieloma		Tėkmės citometrija SPEP/UPEP MYD88 L265P Mielomos FISH
Granulės →		T-LGL NK ląstelių leukemija		Tėkmės citometrija T-limfocitų kloniskumas KIR profilis
Ryskūs branduoliai →		T-PLL B-PLL HCLV MCL		Tėkmės citometrija Citogenetika
Didelės ląstelės →		Burkitt'o leukemija DLBCL MCL ALCL		Tėkmės citometrija FISH MYC CCND1/IGH ALK

1 pav. Citomorfologiniu kraujo tyrimu nustatomų limfocitų morfologinių pokyčių diferencinė diagnostika
Fig. 1. Differential diagnosis of morphological changes in lymphocytes observed in a peripheral blood smear

Adaptuota pagal iliustraciją iš George TI. Diagnostic Approach to Lymphocytosis. The Hematologist [11]. CLL – lėtinė limfocitinė leukemija (angl. *chronic lymphocytic leukemia*); MBL – monokloninė B ląstelių limfocitozė (*monoclonal B-cell lymphocytosis*); MCL – mantijos ląstelių limfoma (*mantle cell lymphoma*); T-PLL – T-prolimfocitinė leukemija (*T-prolymphocytic leukemia*); FL – folikulinė limfoma (*follicular lymphoma*); HCL – plaukuotų ląstelių leukemija (*hairy-cell leukemia*); SMZL – blužnies marginalinės zonos limfoma (*splenic marginal-zone lymphoma*); HCLV – plaukuotų ląstelių leukemijos variantas (*hairy cell leukemia variant*); LPL – limfoplazmocitinė limfoma (*lymphoplasmacytic lymphoma*); T-LGL – T didelių grūdėtų limfocitų leukemija (*T large granular lymphocytic leukemia*); B-PLL – B-prolimfocitinė leukemija (*B-prolymphocytic leukemia*); DLBCL – difuzinė didelių B ląstelių limfoma (*diffuse large B-cell lymphoma*); ALCL – anaplazinė didelių ląstelių limfoma (*anaplastic large-cell lymphoma*).

Piktybinės kraujo ligos atveju citomorfologiniu kraujo tyrimu galima rasti ir nesubrendusių limfocitų. Ūminei limfoblastinei leukemijai būdingas citomorfologinio tyrimo radinys yra limfoblastai – didelius jų kiekius hematologinis analizatorius gali klaidingai įvertinti kaip limfocitozę. Šiai ligai būdingi įvairaus dydžio limfoblastai, gali būti randama stambių limfoblastų su ryškiais branduolėliais ir šviesiai mėlyna citoplazma.

Vis dėlto hematologinis analizatorius gali ir neatpažinti atipinių limfocitų. Tokiu atveju gydytojui reikėtų atkreipti dėmesį į onkologinio proceso užuominas, pavyzdžiui, limfadenopatiją, taip pat toliau augančią ar nereaguojančią į infekcijos gydymą limfocitozę. Svarbu pabrėžti, kad pirminę limfocitozę atskirti nuo reakcinės limfocitozės geriausiai padeda **tėkmės citometrija**, kuri leidžia nustatyti ląstelių paviršiaus žymenų ekspresijos pokyčius. Limfocitozės kilmei patvirtinti naudingi ir kiti tyrimai: serumo baltymų elektroforezė, monokloninių imunoglobulinų imunofiksacija, genetiniai T limfocitų receptorių tyrimai, taip pat kloniniai citogenetiniai radiniai. Todėl įtariant piktybinę limfocitų ligą verta pacientą ištirti detaliau.

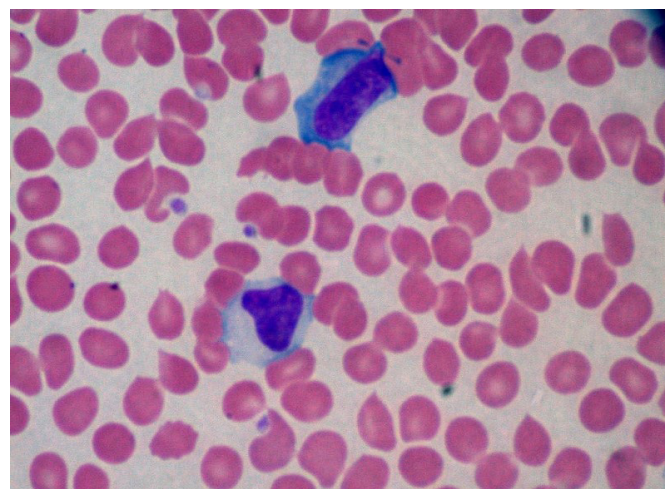
1.1.2. Monokloninė B ląstelių limfocitozė (MBL) – sindromas, kai periferiniame kraujyje randama gausi monokloninių B ląstelių populiacija, bet BHT metu limfocitų nustatoma mažiau nei $5 \times 10^9/l$ ir nėra limfoproliferacinės ligos požymių, tai yra nėra jokių kitų susijusių požymių ar simptomų. Nors aiškos klinikinės raiškos neturi, MBL siejama su didesne hospitalizacijos dėl infekcijos rizika. Monokloninės B ląstelių limfocitozės paplitimas, įvairių autorių duomenimis, svyruoja nuo 0,2 % iki 18,2 %. Sindromas dažnesnis vyresnio amžiaus pacientams ir tiems, kurių šeimoje yra asmenų, kurie serga lėtine limfoleukemija [12]. Monokloninė B ląstelių limfocitozė, ypač jei BHT metodu aptinkamas didesnis B limfocitų kiekis, gali progresuoti į lėtinę limfoleukemiją, todėl svarbu stebėti paciento hematologinius rodiklius. Sergant monoklonine B ląstelių limfocitoze, limfocitai morfologiškai panašūs į lėtinės limfoleukemijos limfocitus. Tėkmės citometrija taip pat gali padėti atpažinti MBL būdingą monokloninę limfocitų populiaciją.

1.1.3. Persistuojanti polikloninė B ląstelių limfocitozė (PPBL) – lėtinis, saikingas absoliutaus limfocitų kiekio padidėjimas be infekcijos ar kitos priežasties, kuri galėtų sukelti limfocitozę. Limfocitai yra polikloniniai, nes ekspresuoja skirtingus imunoglobulinus. Šis sutrikimas retas, dažniausiai pasireiškia vidutinio amžiaus moterims ir yra siejamas su rūkymu, šalia gali būti nedidelė splenomegalija. Ši būklė paprastai neprogresuoja, bet retais atvejais gali pavirsti monoklonine limfoproliferacine liga. Esant persistuojančiai polikloninei B ląstelių limfocitozei, citomorfologinis kraujo tyrimas yra labai informatyvus: limfocitų branduoliai neretai atrodo perskelti per pusę, būdinga atipinė branduolių forma, bazofiliška citoplazma su vakuolėmis. Vėliau galima pasitelkti tėkmės citometriją, kuri padeda atskirti specifinius ląstelių žymenis, būdingus šiai ligai. Naudingas ir genetinis ištyrimas, kuris gali parodyti B limfocitų chromosominius pokyčius.

1.2. Reakcinė limfocitozė

1.2.1. Virusinių infekcijų sukelta limfocitozė pasitaiko dažnai. Limfocitozę ir specifinius simptomus sukelia

įvairūs virusai, pavyzdžiui, gripo, hepatito, raudonukės, tymų, kiaulytės, Dengės [13]. Kiekvienai virusinei infekcijai būdingi specifiniai klinikiniai simptomai, kurie padeda įtarti konkrečią ligą, tačiau diagnozei patvirtinti reikia atlikti atitinkamus PGR arba serologinius tyrimus. **Infekcinės mononukleozės sindromus** gali sukelti *Epstein–Barr* virusas (EBV), citomegalovirusas (CMV), žmogaus imunodeficit virusas (ŽIV), antro tipo *Herpes simplex* virusas (HSV-2), *Varicella zoster* virusas (VZV), adenovirusai ir kiti. Esant mononukleozės sindromui virusinė infekcija lemia didelę limfocitozę, padidėjusią reakcinių limfocitų gamybą ir sukelia karščiavimą. Dažniausiai mononukleozę sukelia EBV ir CMV, esant šioms infekcijoms gali būti odos bėrimas, blužnies padidėjimas, o BHT nustatoma žymi limfocitozė, kurios metu daugiau nei pusę visų cirkuliuojančių leukocitų gali sudaryti limfocitai. **Įtariant mononukleozinį sindromą**, galima atlikti citomorfologinį kraujo tyrimą, jame reikėtų ieškoti reakcinių limfocitų, kurie turi savitą morfologiją. Infekcinei mononukleozei būdinga pleomorfinė limfocitozė – gali būti randama ne tik mažų, apvalių limfocitų, bet ir didesnių, gausių citoplazma limfocitų, taip pat imunoblastų. Būdingi reakciniai limfocitai, randami citomorfologiniu tyrimu, pavaizduoti 2 paveiksle [14]. EBV sukulto mononukleozinio sindromo metu limfocitozę daugiausia lemia padidėjęs CD8+ limfocitų skaičius. Didžiausi limfocitų kiekiai randami antrą trečią ligos savaitę, sergant infekcine mononukleoze gali pasireikšti ir kiti kraujo pokyčiai, pavyzdžiui trombocitopenija [15]. Įtariant mononukleozę svarbu atlikti ir PGR testą, serologinius tyrimus ieškant antikūnų prieš ligos sukėlėją, dažniausiai EBV. Neretai atliekamas tyrimas dėl heterofilinių antikūnų, kurių didžiausios koncentracijos, sergant infekcine mononukleoze, nustatomos 2–6 ligos savaitę; tai greitas, informatyvus, tačiau nespecifinis tyrimas [16]. Paminėtina, kad raudonukės arba Dengės karštligės metu citomorfologiniu kraujo tyrimu aptinkami atipiniai plazmacitoidiniai limfocitai su tamsiai mėlyna citoplazma, tačiau ir šias ligas diagnozuojant pirmenybė teikiama serologiniams tyrimams [17].



2 pav. Infekcinei mononukleozei būdingi reakciniai limfocitai, matomi atliekant citomorfologinį periferinio kraujo tyrimą
Fig. 2. Reactive lymphocytes characteristic of infectious mononucleosis observed in a peripheral blood smear

1.2.2. Bakterinių infekcijų sukelta limfocitozė. Dauguma bakterijų sukelia neutrofiliją, bet yra išimčių. Limfocitozė sukelia *Bordetella pertussis* bakterija, ji lemia kokliušą, kuriam būdinga limfocitozė CD4+ T limfocitų sąskaita. Kokliušo klinikinė eiga yra savita, o atlikus citomorfologinį kraujo tyrimą gali būti randami specifiniai pokyčiai: šiai infekcijai būdingi maži reakciniai giliai segmentuoti limfocitai su subrendusiu chromatinu ir nedaug citoplazmos. Visgi svarbiausias kokliušo diagnostikos įrankis yra *Bordetella pertussis* PGR. *Bartonella henselae* sukeliamos katės įdrėskimo ligos atveju irgi pasireiškia limfocitozė. Įtariant katės įdrėskimo ligą verta paciento paklausti apie kontaktą su katėmis: įdrėskimo vietoje dažniausiai atsiranda paraudimas, pūslelė ar papulė, vėliau pasireiškia regioninė limfadenopatija, atsiranda kitų nespecifinių simptomų, liga gali paveikti akis ar vidaus organus [18]. Katės įdrėskimo ligai būdingi kraujo pokyčiai, atliekant citomorfologinį tyrimą randama didelių atipinių limfocitų, o BHT būdu nustatoma nedidelė eozinofilija, monocitozė, anemija, gali būti trombocitopenija. Atliekant limfmazgių biopsiją gali būti randama granulomų. Tačiau pagrindinis katės įdrėskimo ligos diagnozavimo būdas yra serologinis tyrimas [19]. Dideli limfocitų kiekiai randami ir bruceliozės, maliarijos, sifilio ar net mikobakterinės tuberkuliozės atvejais [20]; šios ligos diagnozuojamos serologiniais ir molekuliniiais genetinėmis tyrimais.

1.2.3. Parazitinių infekcijų sukelta limfocitozė. Limfocitozė dėl parazitinių infekcijų yra reta priežastis. Esant *Toxoplasma gondii* sukeltai infekcijai pasireiškia limfocitozė su reakciniais limfocitais. Atlikus citomorfologinį kraujo tyrimą galima matyti ir pačius *Toxoplasma gondii* tachizoitus [21]. Diagnozei patikslinti atliekami serologiniai tyrimai.

1.2.4. Ūminė infekcinė limfocitozė. Ši nežinomos etiologijos liga, sukelianti ryškią limfocitozė, būdinga 2–10 metų vaikams. Kartais ji siejama su užsikrėtimu *Coxsackie* virusu B2, toksoplazmoze ar maliarija. Būklė dažniausiai besimptomė, bet kelias dienas gali pasireikšti karščiavimas, pilvo skausmas, viduriavimas; splenomegalijos nebūna. Limfocitozė tęsiasi dar kelias savaites, kai klinikiniai simptomai jau yra išnykę. Pastebima ryški polikloninė limfocitozė morfologiškai normalių T limfocitų ir NK ląstelių sąskaita. BHT nustatomas limfocitų kiekis dažniausiai yra apie $20\text{--}30 \times 10^9/\text{l}$, bet gali siekti ir $100 \times 10^9/\text{l}$. Nustačius didelę limfocitozė, BHT reiktų kartoti po kelių savaičių – limfocitų kiekis turėtų vėl grįžti į pamatinio intervalo ribas. Papildomai tiriant serumą dėl heterofilinių antikūnų, atsakymas būna neigiamas. Pacientų kaulų čiulpuose gali padaugėti limfocitų.

1.2.5. NK limfocitozė. Jei esant proliferuoja NK ląstelės ir sukelia limfocitozė, kuri nėra siejama su limfoma [22]. Dažniausiai papildomų simptomų tokiems pacientams nebūna. Rečiau gali pasitaikyti ir kitos citopenijos, ypač neutropenija, taip pat splenomegalija, neuropatija. NK limfocitozė gali lemti per stiprus imuninės sistemos atsaką į sisteminės infekcijas, imuninės sistemos disreguliaciją; ši būklė taip pat siejama su reumatoidiniu artritu. NK limfocitozė reikia atskirti nuo vėžinių kraujo ligų. Jei yra NK

limfocitozė, atlikus citomorfologinį kraujo tyrimą randama daugiau nei įprasta didelių grūdėtų limfocitų, aptinkami NK limfocitų kiekiai yra nuo 4 iki $15 \times 10^9/\text{l}$. Šiai limfocitozei patvirtinti gali būti atliekama tėkmės citometrija, kuri parodo NK ląstelėms būdingus paviršiaus žymenis (CD3–, CD16+ arba CD56+, CD161+).

1.2.6. Stresinė limfocitozė. Ji gali pasireikšti esant padidėjusiam adrenalino kiekiui organizme dėl tokių stresinių būklių, kaip miokardo infarktas, ūminis širdies nepakankamumas, epilepsinė būklė, sepsinis šokas, toksinio šoko sindromas, didelės apimties operacija ar trauma. Adrenalinas sukelia limfocitų persiskirstymą organizme, dėl ko atliekant BHT nustatomi padidėję limfocitų kiekiai, tačiau praėjus kelioms valandoms po inicijuojančio veiksnio jie grįžta į pamatinį intervalą. Limfocitozė dėl ūminės sunkios ligonio būklės siejama su dideliu mirštamumu, bet ji praeina pagerėjus būklei [23]. Jeigu limfocitozė nepraeina, reiktų ieškoti kitų limfocitų kiekio padidėjimo periferiniame kraujyje priežasčių.

1.2.7. Padidėjusio jautrumo reakcijos – organizmo reakcija į vabzdžių įkandimus taip pat gali pasireikšti limfocitoze. Jei atliekamas citomorfologinis kraujo tyrimas, gali būti randama didelių grūdėtų limfocitų, kurie kartu su kliniškai matomais vabzdžių įkandimais odoje ar limfadenopatija retai gali reikšti padidėjusio jautrumo reakciją į įkandimus.

1.2.8. Persistuojanti limfocitozė. Poūmė arba net lėtinė limfocitozė gali būti susijusi su solidiniais navikais, timoma, virusinėmis ar bakterinėmis infekcijomis, lėtinėmis uždegiminėmis ligomis (sarkoidoze, granulomatoze su poliangitu), autoimuninėmis ligomis (reumatoidiniu artritu), taip pat lėtine infekcija (leišmanioze, raupsais) ir net cigarečių rūkymu. Asplenija po splenektomijos taip pat gali būti persistuojančios limfocitozės priežastis. Kadangi BHT randama lėtinė limfocitozė gali reikšti daugelį būklių, reiktų įvertinti persistuojančias infekcijas, autoimunes, navikines ligas, rūkymą, aspleniją, naudojantis visų pirma anamnezės, apžiūros duomenimis, ir tik paskui skirti specifinius papildomus tyrimus.

1.2.9. Vaistų sukelta limfocitozė. Diagnozuojant vaistų sukeltą limfocitozė, svarbiausia tiksliai išsiaiškinti paciento vartojamus vaistus, jų vartojimo trukmę. Pavyzdžiui, alopurinolis, karbamazepinas, vankomicinas, sulfanilamidiniai vaistai gali sukelti eozinofiliją ir nepageidaujamus sisteminius simptomus (DRESS sindromą – angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), o tai gali lemti ir limfocitozė. Todėl, jei kartu su limfocitoze, eozinofilija ir sisteminiais simptomais pasireiškia ir tipiškas bėrimas, reiktų visada įtarti DRESS. Lėtinei limfocitozei gydyti skirtas brutono tirozino kinazės inhibitorius ibrutinibas gali pabloginti limfocitozės eigą vaisto vartojimo pradžioje. Lėtinei mieloidinei leukemijai gydyti skiriamas dasatinibas taip pat siejamas su limfocitoze [24]. Įtarti vaistų sukeltą limfocitozė gali padėti ir citomorfologinis kraujo tyrimas, kuriuo esant padidėjusio jautrumo reakcijai į vaistus galima aptikti stambių plazmacitoidinių limfocitų su tamsiai mėlyna citoplazma.

2. LIMFOCITOPENIJA

Limfocitopenija gali būti įgimta ir įgyta. Įprastai limfocitopeniją lemia T limfocitų kiekio sumažėjimas kraujyje. Dažniausios mažą limfocitų kiekį kraujyje lemiančios priežastys yra malnutricija, įgyto imunodeficito sindromas, virusinės infekcijos (iš jų ir COVID-19) [25]. Išsamiau limfocitopenijos priežastys ir diferencinės diagnostikos būdai aptariami toliau.

2.1. Įgimta limfocitopenija

2.1.1. Įgimtos imunodeficito ligos. Limfocitopenija gali atsirasti esant įgimtam limfocitų gamybos ar brendimo sutrikimui, tarkim, sunkaus kombinuoto imunodeficito, ataksijos-teleangiektazijos, agamaglobulinemijos, timomos su imunodeficitu ir kitų pirminio imunodeficito sindromų atvejais. Sergant šiomis ligomis dėl pataloginių mutacijų pasireiškia neefektyvi limfopoezė arba, tarkim, *Wiskott–Aldrich* sindromui būdinga priešlaikinė T limfocitų destrukcija dėl defektų limfocitų citoskelete. Įgimtas imunodeficitines ligas padeda įtarti klinikiniai simptomai ir ryškiai atipiniai BHT rezultatai. Neretai tokioms ligoms patvirtinti reikia ir genetinio tyrimo. Pavyzdžiui, sisteminio kombinuoto imunodeficito atveju sunkios persistuojančios infekcijos pasireiškia jau pirmaisiais gyvenimo mėnesiais. Ši imunodeficitą gali padėti įtarti užsikrėtimas tokiais infekcijų sukėlėjais kaip citomegalovirusu, adenovirusu, respiraciniu sincitiniu virusu, paragripo 2 virusu; pacientams būdingas ilgalaikis viduriavimas, nuolatinė kandidozė. Pirmiausia reikėtų atkreipti dėmesį į BHT duomenis: be defektyvaus T limfocitų brendimo sukeltos limfocitopenijos, sunkaus kombinuoto imunodeficito atveju aptinkama ir eozinofilija; naudingas ir serologinis tyrimas, kuriuo nustatomas imunoglobulinų trūkumas [26]. Esant ataksijai-teleangiektazijai, be BHT randamos limfocitopenijos, pasireiškia akių ir odos teleangiektazijos, būdingas neurologinis sutrikimas. Jau minėtas *Wiskott–Aldrich* sindromas yra dar vienas imunodeficitinės ligos pavyzdys, jam būdingas imunodeficitas, egzema, o bendrasis hematologinis tyrimas rodo ne tik T limfocitų kiekio sumažėjimą, bet ir trombocitopeniją [27]. *DiGeorge* sindromo, kuriam būdingi maži T limfocitų kiekiai, diagnozei aktualu tai, kad fluorescencinės *in situ* hibridizacijos metodu aptinkama 22q11.2 delecija. Taigi įtariant įgimtą imunodeficito ligą rekomenduojama siųsti pacientą detaliau ištirti.

2.2. Įgyta limfocitopenija

2.2.1. Aplazinė anemija. Sergant šia liga pasireiškia pancitopenija, sutrinka hematopoetinių ląstelių brendimas, kaulų čiulpus pakeičia riebalų ląstelės ir fibrozinis audinys [28]. Atlikus BHT nustatomas visų kraujo elementų kiekio sumažėjimas – pancitopenija. Diagnozuojant šią ligą svarbi ir kaulų čiulpų biopsija – turėtų būti matomas sunykęs normalus kaulų čiulpų audinys su mažai kraujodaros ląstelių. Diagnozei patvirtinti gali būti atliekami citomorfologinis kraujo tyrimas, retikulocitų kiekio matavimas, krešėjimo tyrimai, biocheminiai tyrimai [29].

2.2.2. Virusinės ligos. Aktuali infekcinė priežastis, lemianti limfocitopeniją, yra įgyto imunodeficito sindromas (*Acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS)), sukeltas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV). Vertėtų BHT radus nepaaiškinantą limfocitopeniją atlikti kraujo tyrimą dėl ŽIV: praėjus 2–4 savaitėms nuo užsikrėtimo paciento serume galima aptikti antikūnų prieš šį virusą ELISA tyrimo metu, o PGR tyrimas padeda aptikti virusą dar anksčiau – iki 1 savaitės po užsikrėtimo. Esant AIDS, įtarti sindromą padėtų ir pasireiškiančios AIDS apibrėžiančios ligos: oportunistinės grybelinės infekcijos – kandidozė, kriptokokozė, histoplazmozė; persistuojančios bakterinės infekcijos, kartu ir tuberkuliozė, dažnai besikartojanti pneumonija; tokios vėžinės ligos, kaip Kapoši sarkoma ar įvairios limfomos. Užsikrėtus ŽIV-1 ar ŽIV-2 virusais ir sergant AIDS žūsta CD4+ T limfocitai, dėl to pasireiškia limfocitopenija ir minėtos oportunistinės infekcijos. CD4+ T limfocitų kiekio mažėjimą galima patvirtinti ir tėkmės citometrijos metodu. Įdomu tai, kad ankstyvoje ligos fazėje B limfocitai dažnai būna polikloniškai aktyvuoti, o tai lemia hipergamaglobulinemiją [30]. Limfocitopenija gali pasireikšti ir esant kitoms dažnoms virusinėms infekcijoms, tarkim tymų, gripo ar sunkios virusinės pneumonijos. Sergant sunkiu ūminio kvėpavimo sutrikimo sindromu esant koronavirusui, taip pat nustatoma limfocitopenija. Esant kitų virusų sukeltai infekcijai, remiantis klinikiniais simptomais ir anamneze galima atlikti serologinius ar molekulinis tyrimus, tarkim, COVID-19 infekcijos atveju atliekamas PGR tyrimas.

2.2.3. Bakterinės ligos. Limfocitopenija gali pasireikšti sergant aktyvia tuberkuliozės forma, vidurių šiltine, riketsioze, erlichioze, sunkia bakterine pneumonija ar sepsiu. Aktyviai tuberkuliozei yra būdingi tokie ilgalaikiai klinikiniai simptomai, kaip kosėjimas, silpnumas, svorio kritimas, atsikosėjimas krauju. Tuberkuliozės diagnostikai gali prireikti radiologinių tyrimo metodų, skreplių tepinėlio, pasėlių. CD4+ limfocitopenija esant tuberkuliozei ypač būdinga ŽIV infekuotiems pacientams. Erlichiozės atveju itin naudingas citomorfologinis kraujo tyrimas, kuriuo galima pamatyti atipinius stambius limfocitus hiperchromatininiu branduoliu ir net pačias bakterijas [31]. Serologiniai testai yra auksinis riketsiozės diagnostikos standartas [32].

2.2.4. Parazitinės ir grybelinės ligos – limfocitopenija būdinga ūminei maliarijos fazei. Šią ligą galima atpažinti atlikus citomorfologinį kraujo tyrimą, leidžiantį pamatyti eritrocitus infekuojančius maliarijos parazitus [33]. Maliarijai patvirtinti gali būti atliekama ir PGR. Histoplazmozė, sukelta *Histoplasma capsulatum*, gali lemti CD4+ limfocitopeniją [34]. Šiam grybeliui aptikti naudingas citomorfologinis kraujo tyrimas, pasėliai, serologiniai testai [35].

2.2.5. Jatrogeninės priežastys – limfocitopenija gali pasireikšti dėl medicininių procedūrų ar gydymui skiriamų vaistų. Bendrojo hematologinio tyrimo duomenis reikia derinti su klinicine situacija, išsami anamnezė yra itin reikšminga siekiant atmesti limfocitopeniją dėl jatrogeninių priežasčių. Dėl reakcijos į vaistus limfocitopenija gali pasireikšti sergant *Stevens–Johnson* sindromu, todėl svarbu atmesti šio sindromo galimybę esant išplitusiam makulopapuliniam

bėrimui, kai pacientas neseniai vartojo naujus vaistus. Psoriazei gydyti naudojama psoraleno ir UVA terapija gali lemti T limfocitų kiekio sumažėjimą dėl jų destruktijos. Dar viena iš jatrogeninių limfocitopenijos priežasčių yra chemoterapija – chemoterapinių vaistų pažeidžiami limfocitai žūsta, mažėja jų kiekis periferiniame kraujyje [36]. Limfocitai yra jautrūs radiacijai, todėl po švitinimo jų skaičius taip pat gali labai sumažėti [37]. Trombocitų ar kamieninių ląstelių aferezė gali lemti limfocitopeniją, nes kartu su trombocitais ar kamieninėmis ląstelėmis pašalinami ir limfocitai. Hemodializės metu dėl limfocitų pažeidimo suaktyvėja limfocitų apoptozė [38]. Atliekant didelės apimties operacijas vyksta ląstelių persiskirstymas, gali sumažėti cirkuliuojančių limfocitų. Inkstų ar kaulų čiulpų transplantacija taip pat yra vienas iš limfocitopenijos rizikos veiksnių, kadangi imunosupresiniai vaistai mažina limfocitų kiekį organizme. Imunosupresinių vaistų, pvz. gliukokortikoidų, vartojimas gali sukelti limfocitopeniją, skatindamas ląstelių persiskirstymą ar net jų destruktiją. Dar viena galima limfocitopenijos priežastis yra krūtininio latako drenažas, kurį atliekant limfocitai pašalinami iš kraujotakos. Panašiai gali atsitikti ir dėl traumos ar didelio kraujavimo, kai limfocitai prarandami su krauju. Dažnai, žinant pacientui atliktas procedūras ir paskirtus vaistus, pvz. gliukokortikoidus, galima nesudėtingai išsiaiškinti limfocitopenijos kilmę.

2.2.6. Sisteminės ligos ir būklės. Didelė įvairovė neinfekcinių ligų ar net fiziologinių būklių taip pat gali lemti limfocitopeniją. Šiuo atveju diferencinė diagnostika nelingva, svarbu atsižvelgti į gretutines paciento ligas, jo būklę. Sunkaus fizinio krūvio metu gali sumažėti kraujyje cirkuliuojančių limfocitų kiekis, bet jie atsistato po kelių valandų poilsio [39]. Terminiam sužalojimui būdinga T limfocitų limfocitopenija – dėl didelio nudegimo limfocitai persiskirsto iš kraujo į audinius, todėl sumažėja cirkuliuojančių limfocitų kiekis [40]. Esant sunkiam ūminiam pankreatitui vyksta limfocitų apoptozė dėl infekcinių komplikacijų [41]. Limfocitopenija neretai rodo ir kai kurias autoimunines ligas. Pavyzdžiui, sisteminė raudonajai vilkligei būdingas limfocitų kiekio trūkumas, kuris vėliau tik didėja dėl kortikosteroidų ir citotoksinių vaistų vartojimo [42]. Limfocitopenija būdinga ir kitoms autoimuninėms ligoms: artritui, dermatomiozitui, miastenijai, Krono ligai, pirminiams vaskulitams [43]. Autoimunines ligas, be klinikinių simptomų, tiksliau diagnozuoti padeda serologiniai antikūnų tyrimai. Pavyzdžiui, minėta sisteminė raudonoji vilkligė diagnozuojama atliekant antinuklearinių antikūnų (ANA) tyrimą. Diagnozuoti sisteminę ligą padeda ir kitų ląstelių pokyčiai, kuriuos parodo BHT, tarkim, sisteminės raudonosios vikliugės sukelta limfocitopenija neatsiejama nuo kitų citopenijų, dažniausiai anemijos [44]. Svarbu paminėti, kad limfocitų kiekis gali sumažėti ir dėl vėžinių ligų, pavyzdžiui, sergant stemplės karcinoma gali atsirasti limfocitopenija, o vėliau dar sustiprėti dėl taikomo chemospindulinio gydymo [45]. Esant Hodžkino limfomai, periferinio kraujo limfocitopenija taip pat yra būdingas radinys [46]. Hodžkino limfomos atveju BHT rezultatai yra smarkiai nukrypę nuo pamatinio intervalo, o pagrindinis būdas ligai patvirtinti yra limfmazgių ir

kaulų čiulpų biopsija. Sergant širdies nepakankamumu pasireiškianti limfocitopenija dažnai siejama su prastesnėmis ligos baigtimis [47]. Esant enteropatijai, kuriai būdingas baltymų praradimas, limfocitai pašalinami iš organizmo kartu su žarnų turiniu [48]. Limfocitopenija pasireiškia ir sergant tokiomis ligomis, kaip sarkoidozė, silikozė, idiopatinė mieľofibrozę ar celiakija.

2.2.7. Mityba. Įtariant galimą mitybos nepakankamumo ar neadekvačios mitybos sukeltą limfocitopeniją svarbi anamnezė ir paciento apžiūra. Badavimas, ypač baltymų stoka mityboje, lemia mažesnę limfocitų kiekį periferiniame kraujyje dėl limfocitų gamybai ir brendimui reikalingų medžiagų trūkumo [49]. Šiuo atveju svarbu įvertinti paciento mitybinį statusą. Nesaikingas etanolio vartojimas sumažina limfocitų kiekį kraujyje, nes etanolis sutrikdo limfocitų proliferaciją. Cinko trūkumas taip pat yra galima limfocitopenijos priežastis, kadangi cinkas yra būtinas tinkamam T limfocitų brendimui ir funkcijai. Cinko trūkumas kartu pasižymi sumažėjusiu pirmo ir antro tipo T helperių santykiu, kas gali būti patvirtinama tėkmės citometrijos metodu. Galima matuoti cinko kiekį organizme, įvertinti paciento kūno sudėtį ir, jei reikia, koreguoti neadekvačią mitybą.

2.3. Idiopatinė limfocitopenija

CD4+ T limfocitų kiekio mažėjimas nesant retrovirusinės infekcijos gali reikšti idiopatinę limfocitopeniją. Šis sindromas diagnozuojamas, kai BHT rodo limfocitopeniją esant mažesniems nei $3 \times 108/l$ limfocitų kiekiams (išmatuota bent du kartus ne vieno apsilankymo metu), kai nerandama jokių kitų limfocitopenijos priežasčių ir serologiniais tyrimais paneigta ŽIV infekcija. Idiopatinė limfocitopenija gali nepasireikšti jokiais klinikiniais simptomais, bet daugiau nei pusei atvejų būdingas ląstelinis imunodeficitas (tokie pacientai dažniau serga recidyvine *Herpes zoster* infekcija, kriptokokų, mikobakterijų ir kitų patogenų sukeltomis infekcijomis) [50]. Taigi įtarti šį sindromą padeda dažnos infekcijos, o tėkmės citometrijos metodu randamas CD4+ T limfocitų kiekio mažėjimas gali padėti patvirtinti šią būklę [51].

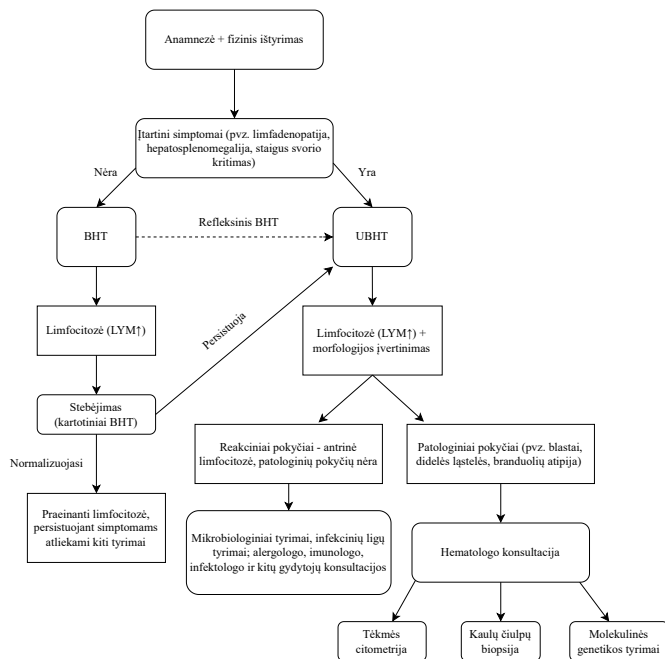
IŠVADOS

Bendrasis hematologinis tyrimas yra svarbus, bet ne vienintelis įrankis limfocitų kiekio pokyčius sukeliančioms ligoms diagnozuoti. Bendrojo hematologinio tyrimu nustatytus rodiklių pokyčius, svarbu siųsti pacientą atlikti kitų tyrimų ar konsultuoti specialistams, atsižvelgiant į anamnezę, klinikinio ištyrimo ir jau atliktų tyrimų rezultatus. Turėtų būti skiriami tie tyrimai, kurie teiktų reikiamą informaciją ir būtų pakankamai ekonomiškai, o telkti dėmesį į brangias technologijas, kurių rutiniškai naudoti neapsimoka, nereikėtų.

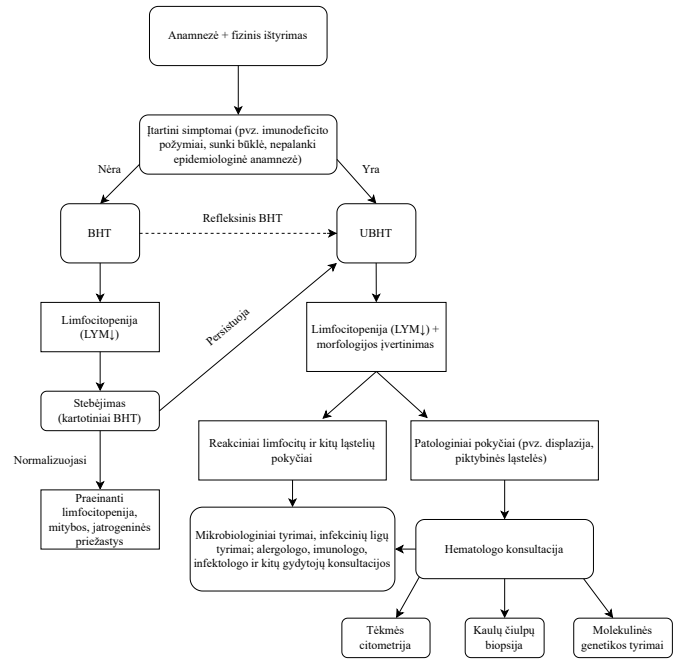
Remiantis literatūros analizės duomenimis, sudaryti bei 3 ir 4 paveiksluose pateikti diagnostikos algoritmai, naudingi gydytojui BHT nustatytus limfocitozę ir limfocitopeniją.

Gauta: 2023 07 14

Priimta spaudai: 2023 08 03



3 pav. Diagnostikos algoritmas bendruoju hematologiniu tyrimu nustatius limfocitozę
Fig. 3. Diagnostic algorithm when lymphocytosis is detected in the complete blood count



4 pav. Diagnostikos algoritmas bendruoju hematologiniu tyrimu nustatius limfocitopeniją
Fig. 4. Diagnostic algorithm when lymphocytopenia is detected in the complete blood count

Summary

INTERPRETATION OF CHANGES IN LEUKOCYTE PARAMETERS IN COMPLETE BLOOD COUNT: LYMPHOCYTOSIS AND LYMPHOCYTOPENIA

Gabrielė Jonauskaitė, Benas Matuzevičius, Rėda Matuzevičienė

Introduction. Complete blood count (CBC) is an essential diagnostic tool for every primary care physician. Lymphocytes, further classified into T and B lymphocytes and NK cells, are important cells of the immune system responsible for humoral and cellular immunity and relevant to the pathogenesis and course of many diseases. Frequently encountered changes in lymphocyte count, detected through CBC, can help suspect an illness, assess the course of the disease, and differentiate a specific condition from others. Precise and informed interpretation of lymphocyte count changes can facilitate the diagnosis of various diseases. Knowledge of the etiological causes of lymphocytosis and lymphocytopenia and adherence to diagnostic algorithms can lead to a smoother diagnostic and treatment process.

Objective of the Study. Perform a literature analysis and present the main causes of changes in lymphocyte count, as well as develop diagnostic algorithms to aid in differentiating various diseases causing lymphocytosis or lymphocytopenia.

Methods. A literature review was conducted using several databases, including *PubMed*, *ScienceDirect*, *ResearchGate*, and other reliable sources, employing free-text search with relevant keywords. Fifty-one studies were selected to fulfill the research objectives, without limitations based on time or a predetermined selection protocol.

Conclusions. Based on the literature analysis conducted, the developed diagnostic algorithms when encountering lymphocytosis or lymphocytopenia in complete blood count, can assist primary care physicians in appropriately responding to each condition that alters the lymphocyte count in peripheral blood. It is important to consider the patient's medical history and clinical examination findings when deciding to refer the patient for further tests or specialist consultations. Diagnostic algorithms encourage the selection of effective and cost-efficient methods for diagnosing the disease, evaluating disease dynamics, and planning treatment, thus reducing the harm of unnecessary tests and at the same time expediting patient diagnosis.

Keywords: blood tests, complete blood count, lymphocytosis, lymphocytopenia, algorithm.

LITERATŪRA

1. Williams Hematology, 9e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1581#94301229>
2. Lymphocytosis and Lymphocytopenia | Williams Manual of Hematology, 10e | AccessHemOnc | McGraw Hill Medical [Internet]. Available from: <https://hemonc.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3159§ionid=265061549>
3. Li K, Peng YG, Yan RH, Song WQ, Peng XX, Ni X. Age-dependent changes of total and differential white blood cell counts in children. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020;133(16):1900. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7462212/>
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022; 36(7): 1720–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732829/>
5. Khoury JD, Solary E, Abba O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022; 36(7): 1703–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732831/>
6. Davis S Amanda, Viera J Anthony, Mead D Monica. Leukemia: an overview for primary care - PubMed. *Am Fam Physician* [Internet]. 2014; 89(9): 731–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24784336/>
7. Rezaee A, Schöder H, Raderer M, Langsteger W, Beheshti M. Lymphoma. PET/CT in Cancer: An Interdisciplinary Approach to Individualized Imaging [Internet]. 2022; 149–68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560826/>
8. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Chronic Lymphocytic Leukemia. 2022; (Cll): 10–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/>
9. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017; 7(6): e577. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5520400/>
10. Approach to lymphocytosis - Cancer Therapy Advisor [Internet]. Available from: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hematology/approach-to-lymphocytosis/>
11. George TI. Diagnostic Approach to Lymphocytosis. *The Hematologist* [Internet]. 2015; 12(6). Available from: <https://ashpublications.org/thehematologist/article/doi/10.1182/hem.V12.6.4507/462778/Diagnostic-Approach-to-Lymphocytosis>
12. Shim YK, Middleton DC, Caporaso NE, Rachel JM, Landgren O, Abbasi F, et al. Prevalence of monoclonal B-cell lymphocytosis: a systematic review. *Cytometry B Clin Cytom* [Internet]. 2010; 78 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20839330/>
13. Hamad H, Mangla A. Lymphocytosis. *Diagnostic Pathology: Blood and Bone Marrow* [Internet]. 2022: 210–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549819/>
14. Mohseni M, Boniface MP, Graham C. Mononucleosis. *Prim Care Update Ob Gyns* [Internet]. 2023; 2(5): 152–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470387/>
15. Páez-Guillán EM, Campos-Franco J, Alende R, Gonzalez-Quintela A. Hematological Abnormalities Beyond Lymphocytosis During Infectious Mononucleosis: Epstein-Barr Virus-Induced Thrombocytopenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2023; 15(1): 2023023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10000900/>
16. Stuempfig ND, Seroy J. Monospot Test. *StatPearls* [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539739/>
17. Datta L, Menon MP. Plasmacytoid lymphocytes: a clue to dengue diagnosis. *Blood* [Internet]. 2017; 129(15): 2202. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/129/15/2202/36373/Plasmacytoid-lymphocytes-a-clue-to-dengue>
18. Baranowski K, Huang B. Cat Scratch Disease. *StatPearls* [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482139/>
19. Cat-scratch Disease - PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21243990/>
20. Gambón-Deza F, Pacheco Carracedo M, Cerdá Mota T, Montes Santiago J. Lymphocyte Populations during Tuberculosis Infection: V Repertoires. *Infect Immun* [Internet]. 1995; 63(4): 1235–40. Available from: <https://journals.asm.org/journal/iai>
21. Microscopical Diagnosis of Blood Parasites – HAEMA [Internet]. Available from: <https://haema-journal.gr/?p=1436>
22. Rabbani GR, Phylly RL, Tefferi A. A long-term study of patients with chronic natural killer cell lymphocytosis. *Br J Haematol* [Internet]. 1999; 106(4): 960–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10519998/>
23. Vas MR, Pantalony D, Carstairs KC. Transient “stress lymphocytosis.” *Arch Emerg Med* 1990; 7(2): 122–7.
24. Colom-Fernández B, Kreutzman A, Marcos-Jiménez A, García-Gutiérrez V, Cuesta-Mateos C, Portero-Sainz I, et al. Immediate effects of dasatinib on the migration and redistribution of naïve and memory lymphocytes associated with lymphocytosis in chronic myeloid leukemia patients. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1340.
25. Lymphocytopenia - Hematology and Oncology - MSD Manual Professional Edition [Internet]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukopenias/lymphocytopenia>
26. Vaillant AAJ, Mohseni M. Severe Combined Immunodeficiency. *Schalm's Veterinary Hematology, Seventh Edition* [Internet]. 2022: 436–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539762/>
27. Malik MA, Masab M. Wiskott-Aldrich Syndrome. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition* [Internet]. 2022: 346–346. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539838/>

28. Moore CA, Krishnan K. Aplastic Anemia. StatPearls [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534212/>
29. Peslak SA, Olson T, Babushok D V. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2017; 18(12): 70. Available from: </pmc/articles/PMC5804354/>
30. Kardava L, Moir S. B-cell abnormalities in HIV-1 infection: roles for IgG3 and T-bet. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2019; 14(4): 240. Available from: </pmc/articles/PMC6542707/>
31. Hamilton KS, Standaert SM, Kinney MC. Characteristic peripheral blood findings in human ehrlichiosis. *Modern Pathology* [Internet]. 2004; 17(5): 512–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/3800075>
32. Blanton LS. The Rickettsioses: A Practical Update. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2019; 33(1): 213. Available from: </pmc/articles/PMC6364315/>
33. Prevention CC for DC and. CDC - Malaria - Diagnosis & Treatment (United States) - Diagnosis (U.S.). 2023.
34. Yadav P, Kumar D, Bohra GK, Garg MK, Bharti JN, Purohit AHL, et al. Progressive disseminated histoplasmosis in idiopathic CD4 lymphocytopenia an underdiagnosed combination - a case report. *Med Pharm Rep* [Internet]. 2022; 95(2): 209. Available from: </pmc/articles/PMC9176308/>
35. Delman ME, Ckitrick MBJM. Histoplasma capsulatum in a Peripheral-Blood Smear. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001063420105> [Internet]. 2000; 342(1): 28. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200001063420105>
36. Wu Z, Zhang J, Cai Y, Deng R, Yang L, Li J, et al. Reduction of circulating lymphocyte count is a predictor of good tumor response after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *Medicine (United States)* [Internet]. 2018; 97(38). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/09210/Reduction_of_circulating_lymphocyte_count_is_a.1.aspx
37. Cesaire M, le Mauff B, Rambeau A, Toutirais O, Thariat J. [Mechanisms of radiation-induced lymphopenia and therapeutic impact]. *Bull Cancer* [Internet]. 2020; 107(7–8): 813–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32451070/>
38. Bhaskaran M, Ranjan R, Shah H, Siu J, Colvin R, Radhakrishnan N, et al. Lymphopenia in dialysis patients: a preliminary study indicating a possible role of apoptosis. *Clin Nephrol* [Internet]. 2002; 57(3): 221–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11924754/>
39. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol* [Internet]. 2017; 122(5): 1077–87. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/japplphysiol.00622.2016>
40. Maldonado MD, Venturoli A, Franco A, Nunez-Roldan A. Specific changes in peripheral blood lymphocyte phenotype from burn patients. Probable origin of the thermal injury-related lymphocytopenia. *Burns* 1991; 17(3): 188–92.
41. Takeyama Y, Takase K, Ueda T, Hori Y, Goshima M, Kuroda Y. Peripheral Lymphocyte Reduction in Severe Acute Pancreatitis Is Caused by Apoptotic Cell Death. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [Internet]. 2000; 4(4): 379–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11058856/>
42. Sobhy N, Niazy MH, Kamal A. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus patients: Is it more than a laboratory finding? *The Egyptian Rheumatologist* 2020; 42(1): 23–6.
43. Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. *Arthritis Res* [Internet]. 2004; 6(4): 1–3. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar1208>
44. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2013; 12(7): 784–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462431/>
45. Zhou X, Zhu W, Zhu Z, Wang W, Deng X, Tao W, et al. Lymphopenia in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Relationship to Malnutrition, Various Disease Parameters, and Response to Concurrent Chemoradiotherapy. *Oncologist* [Internet]. 2019; 24(8): e677. Available from: </pmc/articles/PMC6693723/>
46. Ayoub JP, Palmer JL, Huh Y, Cabanillas F, Younes A. Therapeutic and prognostic implications of peripheral blood lymphopenia in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 1999; 34(5–6): 519–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10492075/>
47. Yücel H, Ege MR, Zorlu A, Kaya H, Beton O, Güngör H, et al. Lymphocytopenia is associated with poor NYHA functional class in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction. *Türk Kardiyol Dern Ars* [Internet]. 2015; 43(5): 427–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26148074/>
48. Müller C, Wolf H, Göttlicher J, Zielinski CC, Eibl MM. Cellular immunodeficiency in protein-losing enteropathy. Predominant reduction of CD3+ and CD4+ lymphocytes. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1991; 36(1): 116–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1670632/>
49. Zhang K, Qin W, Zheng Y, Pang J, Zhong N, Fei J, et al. Malnutrition Contributes to Low Lymphocyte Count in Early-Stage Coronavirus Disease-2019. *Front Nutr* [Internet]. 2022; 8: 739216. Available from: </pmc/articles/PMC8770860/>
50. Lymphocytosis and Lymphocytopenia | Williams Hematology, 9e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1581§ionid=108068723#1121097297>
51. Yarmohammadi H, Cunningham-Rundles C. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: Pathogenesis, etiologies, clinical presentations and treatment strategies. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2017; 119(4): 374. Available from: </pmc/articles/PMC5897899/>