

Bendrojo hematologinio tyrimo leukocitų rodiklių pokyčių interpretacija: bazofilija ir bazopenija

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

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine

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. Bazofilai yra imuninės sistemos ląstelės, atsakingos už gynybą nuo parazitinių infekcijų ir aktualios alerginių ligų patogenezėje. Bazofilų periferiniame kraujyje randama mažiausiai iš visų granulocitų, o bazofilų kiekio pokyčiai, registruojami bendruoju hematologiniu tyrimu, taip pat pasitaiko gana retai. Vis dėlto efektyvi ląstelių kiekio pokyčių interpretacija, kartu naudojantis kitais BHT duomenimis, gali padėti įtarti ligą, įvertinti jos eigą, diferencijuoti nuo kitų ligų ir taip akivaizdžiai

palengvinti diagnostiką. Bazofilijos ir bazopenijos etiologinių priežasčių žinojimas ir vadovavimasis diagnostikos algoritmais gali lemti sklandesnę diagnostikos ir gydymo procesą.

Tyrimo tikslas. Atlikti literatūros analizę ir pateikti pagrindines bazofilų kiekio pokyčių priežastis bei sudaryti diagnostikos algoritmus, padėsiančius diferencijuoti skirtingas ligas, sukeliančias bazofiliją arba bazopeniją.

Tyrimo metodai. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis keliomis duomenų bazėmis: *PubMed*, *ScienceDirect*, *ResearchGate* ir kitais patikimais šaltiniais, įvedus reikšminius žodžius laisvos paieškos būdu. Atrinktos 42 studijos, aktualios tyrimo tikslo sąlygoms patenkinti neapsiribojant laiku ar išankstiniu atrankos protokolu.

Išvados. Remiantis atlikta literatūros analize sudaryti diagnostikos algoritmai bendrajame hematologiniame tyrime atradus bazofiliją arba bazopeniją padės gydytojui tinkamai reaguoti į kiekvieną būklę, keičiančią bazofilų kiekį periferiniame kraujyje. Svarbu atsižvelgti į kiekvieno paciento anamnezės, klinikinio ištyrimo duomenis toliau jį siunčiant atlikti kitų tyrimų 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 ligų diagnostiką.

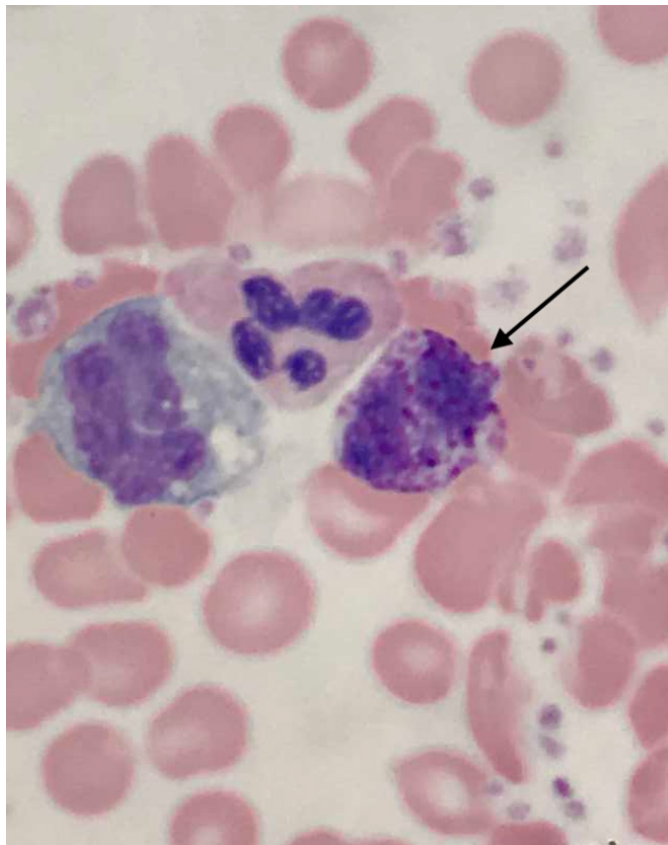
Reikšminiai žodžiai: kraujo tyrimai, bendrasis hematologinis tyrimas, bazofilija, bazopenija, algoritmas.

ĮVADAS

Bazofilai yra mažiausia granulocitų frakcija, kraujyje jie sudaro tik 0,5–0,6 % visų leukocitų [1]. Bazofilai skiriasi nuo kitų granulocitų (neutrofilų ir eozinofilų) būdinga savo morfologija, atliekant citomorfologinį kraujo tyrimą (CKT) juos galima atpažinti pagal ryškias bazofiliškas metachromatinės granules citoplazmoje. Tipiškas bazofilas, randamas atliekant CKT, vaizduojamas 1 paveiksle [2].

Bazofilai kaip subrendusios ląstelės daugiausiai cirkuliuoja kraujyje, šių ląstelių paprastai nebūna audiniuose. Kitaip nei bazofilai, į juos struktūra ir funkcija panašios putliosios ląstelės reziduoja audiniuose. Tik esant specifinėms sąlygoms, vykstant imunologiniam ar uždegiminiam procesui, bazofilai gali patekti ir į audinius [3]. Interleukinas 3

(IL-3) ir daug kitų citokinų reguliuoja bazofilų funkciją, pavyzdžiui, tiesiogiai skatindami tam tikrų mediatorių išsiskyrimą. Chemokinai pritraukia bazofilus į uždegimo paveiktus audinius, kur bazofilai aktyvuojami, išskiria efektorines molekules, pvz. IL-4, ir dalyvauja įvairiose nuo imunoglobulino E (IgE) priklausomose ir nepriklausomose reakcijose. Bazofilai savo paviršiuje turi didelio afiniškumo IgE receptorių (FcεRI), kuriuos dirginant ląstelės išskiria specifinius mediatorius, pvz. histaminą ar hepariną. Histaminas skatina kraujagyslių išsiplėtimą, audinių edemą, o heparinas yra antikoaguliantas [4]. Bazofilai yra svarbios ląstelės reguliuojant imuninį atsaką, jie reikšmingi organizmui ginantis nuo parazitinių infekcijų bei dalyvauja kaip efektorinės ląstelės alerginėse reakcijose.



1 pav. Citomorfologiniu kraujo tyrimu randamo tipiško bazofilo morfologija (bazofilas pažymėtas rodykle)

Fig 1. Morphology of a typical basophil found in a peripheral blood smear (the basophil is marked by an arrow)

Bendrojo hematologinio tyrimo (BHT) metu vertinant bazofilų kiekį periferiniame kraujyje nustatytas pamatinių verčių intervalas bazofilams yra nuo $0,015$ iki $0,08 \times 10^9/l$, o tai sudaro mažiau nei procentą visų leukocitų [4]. Reikšmingi bazofilų kiekio kitimai klinikinėje praktikoje pasitaiko retai. Bazofilija – tai bazofilų kiekio padidėjimas daugiau nei $0,08 \times 10^9/l$. Aktualu yra nustatyti bazofilijos tipą. Ji gali būti pirminė, t. y. neoplazinė, arba antrinė – reakcinė; nuo to priklauso ir gydymo taktika. Reakcinei bazofilijai būdingi mažesni bazofilų kiekiai (iki $1 \times 10^9/l$) nei neoplazinei bazofilijai (iki ar net virš $1 \times 10^9/l$). Hiperbazofilija, kuri apibrėžiama kaip bazofilų kiekis virš $1 \times 10^9/l$ periferiniame kraujyje persistuojantis bent 8 savaites, gali rodyti neoplaziją ir padėti įtarti tokias ligas kaip ūminė bazofilinė leukemija. Bazopenija – tai bazofilų kiekio sumažėjimas mažiau nei $0,015 \times 10^9/l$; dėl žemos apatinės bazofilų kiekio periferiniame kraujyje pamatinio intervalo ribos bazopenija retai būna kliniškai reikšminga.

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

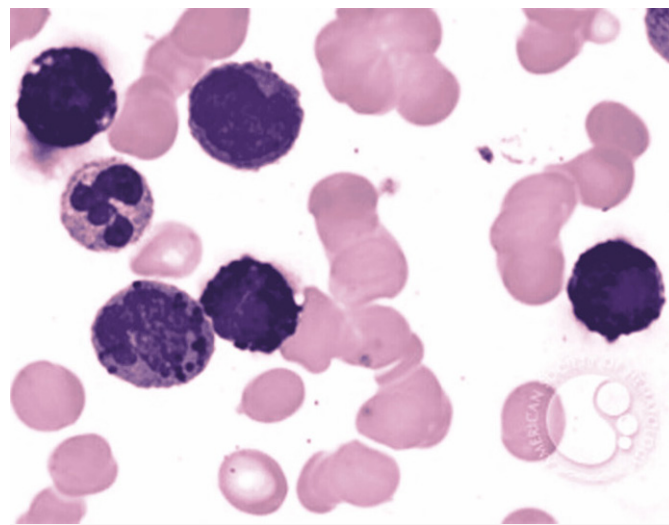
1. BAZOFILIJA

Bazofilų kiekio padidėjimas kraujyje gali būti nustatomas ne tik BHT, bet ir citomorfologiniu kraujo tyrimu (CKT). Dėl nepakankamo tikslumo ir mažo bazofilų kiekio

kraujyje hematologinis analizatorius neretai gali klaidingai „rasti“ bazofiliją, kai jos iš tikrųjų nėra, todėl gydytojui svarbu atmesti tokius pseudobazofilijos atvejus. Tiksliau bazofilija gali būti patvirtinama minėtu CKT arba rečiau tėkmės citometrijos būdais. Svarbu atkreipti dėmesį ir į tai, kad toksiniai neutrofilai gali turėti azūrofilinių granulių ir CKT metu retai klaidingai būti palaikomi bazofilais. Visgi neutrofilų granulės yra gerokai mažesnės ir dažnai lydimos Dohle kūnelių, kurie bazofilams nebūdingi [2]. Bazofilija nėra dažnai aptinkama periferiniame kraujyje, tačiau bazofilijos priežasčių gali būti nemažai. Pagrindinės iš jų ir diferencinė jų diagnostika aptariama šiame skyriuje. Paskyrus BHT, hematologinis analizatorius gali pateikti išpėjimą apie atipinius bazofilų pokyčius. Tokiu atveju automatiškai atliekamas refleksinis BHT (RBHT), susidedantis iš BHT ir CKT. Esant įtartiniams simptomams ir detalesnio ištirimo poreikiui, gydytojas savo nuožiūra gali paskirti užsakomąjį BHT (UBHT), kurio metu iš karto bus atliekamas ir BHT, ir CKT.

1.1. PIRMINĖ BAZOFILIJA

1.1.1. Ūminė bazofilinė leukemija – *de novo* ūminė bazofilinė leukemija pasireiškia labai retai. Ūminė bazofilinė leukemija sudaro 4–5 % visų ūminės nelimfocitinės leukemijos atvejų [5]. Esant ūminei bazofilinei leukemijai, CKT leidžia pamatyti blastus, turinčius aukštą branduolio ir citoplazmos santykį, apvalius ar ovalius branduolius, citoplazmą be granulių arba su bazofilinėmis granulėmis (2 pav.)



2 pav. Bazofiliniai blastai, kuriuos galima aptikti esant ūminei bazofilinei leukemijai

Fig 2. Basophilic blasts, which can be detected in acute basophilic leukemia

[5]. Sergant šia liga, subrendusių bazofilų pasitaiko rečiau, tačiau bazofiliniai blastai BHT metu gali būti klaidingai fiksuojami kaip subrendusios ląstelės. Tiriant kaulų čiulpų aspiratą randama ūminei bazofilinei leukemijai būdinga blastų infiltracija, dėl kurios pasireiškia kaulų čiulpų nepakankamumas. Kiti ūminės bazofilinės leukemijos požymiai yra susiję su histamino pertekliumi, liga gali pasireikšti organomegalija, bėrimu, niežuliu, kaulų pažaida, gastroezofaginėmis simptomais. Diagnozuoti ūminę bazofilinę

leukemiją gali padėti ir imunofenotipavimas, genetiniai, molekuliniai tyrimai. Svarbu atsižvelgti į tai, kad ūminės bazofilinės leukemijos gydymas gali būti komplikotas dėl gausaus histamino ir kitų mediatorių išsiskyrimo po staigios pagausėjusių bazofilų citolizės. Ūminę bazofilinę leukemiją reikėtų diferencijuoti nuo ūminės mieloidinės leukemijos su t(6;9) translokacija, kadangi pastarajai taip pat būdinga periferinio kraujo bazofilija [6].

1.1.2. Mieloproliferacinė neoplazma – bazofiliją gali lemti tokios kraujo kamieninių ląstelių ligos kaip lėtinė mieloidinė leukemija, tikroji policitemija, pirminė mielofibrozę, esencinė trombocitemija; toliau jų požymiai ir diagnostika aptariami plačiau.

1.1.2.1. Lėtinė mieloidinė leukemija – bazofilija pasireiškia beveik visiems pacientams, sergantiems lėtine mieloidine leukemija, tuomet bazofilai gali siekti nuo 20 % iki 90 % kraujo leukocitų. Periferinio kraujo bazofilija sergant lėtine mieloidine leukemija siejama su prasta ligos prognoze [7]. Kita vertus, bazofilija gali tapti puikiu įrankiu lėtinės mieloidinės leukemijos eigos stebėsenai. Esant mieloidinėms ligoms bazofilai yra monokloniniai ir gali lemti su histamino atpalaidavimu susijusius simptomus: raudonį, niežulį, hipotenziją. Bazofilų perteklius sergant šiomis ligomis taip pat gali lemti skrandžio rūgšties ir pepsino hipersekreciją ir net sukelti peptinės opas. Kiti lėtinei mieloidinei leukemijai būdingi simptomai yra galvos skausmas, stiprus nuovargis, sąnarių skausmas, kraujavimas, dažnos infekcijos, splenomegalija, kartu pasireiškia anemija ir trombocitopenija arba trombocitozė [8]. Įtariant mieloidinės kilmės neoplazmą, atmetus reakcinės bazofilijos priežastis ir pseudobazofiliją, svarbu ištirti pacientą dėl BCR-ABL geno fuzijos (susidariusios Filadelfijos chromosomoje) naudojantis atvirkštinės transkriptazės PGR (AT-PGR) arba fluorescencine *in situ* hibridizacija (FISH). Citomorfologiniu kraujo tyrimu arba tiriant kaulų čiulpus galima atrasti ne tik subrendusių bazofilų, bet ir bazofilinių mieloblastų [9]. Jeigu lėtinės mieloidinės leukemijos diagnozei duomenų nepakanka, reikėtų atmesti mieloproliferacinę neoplazmą be Filadelfijos chromosomos, mielodisplazinį sindromą, ūminę mieloidinę leukemiją ir bazofilinę leukemiją, atliekant kaulų čiulpų aspirato kariotipo ir išplėstinę molekulinę analizę.

1.1.2.2. Tikroji policitemija – reta kraujo liga, kuriai esant kaulų čiulpuose gaminama per daug eritrocitų. Sergant šia liga didėja ne tik eritrocitų, bet ir leukocitų, kartu ir bazofilų, kiekis periferiniame kraujyje, yra didesnė tikimybė formuotis krešuliams, būdingas svorio kritimas, silpnumas, niežulys, odos paraudimas. Tikrajai policitemijai diagnozuoti naudingas BHT, o jame ypač svarbus eritrocitų, trombocitų, leukocitų kiekis. Tiriamas eritropoetino kiekis kraujyje, kuris šios ligos atveju būna mažesnis nei pamatinio intervalo reikšmės dėl atgaliniu ryšiu jo gamybą slopinančio didelio kiekio periferiniame kraujyje cirkuliuojančių eritrocitų [10]. Taip pat atliekamas citomorfologinis kraujo tyrimas, kaulų čiulpų aspiracija ir biopsija, genetiniai tyrimai – tikroji policitemija siejama su *Janus kinase-2 (JAK2)* geno mutacija. Esant pažengusiai ligos stadijai – mielofibrozei, CKT galima pamatyti lašelio formos

eritrocitus (dakriocitus), poikilocitozę bei cirkuliuojančius eritrocitus, dar nepradusius branduolio.

1.1.2.3. Pirminė mielofibrozę – mielofibrozę išsivysto kaip atskira liga, ja sergant patologinės kraujo ląstelės ir jungiamojo audinio skaidulų pluoštai kaupiasi kaulų čiulpuose. Didelis bazofilų kiekis periferiniame kraujyje taip pat gali būti randamas sergant pirmine mielofibroze; jis siejamas su prastesne šios ligos prognoze ir pirminės mielofibrozes progresavimu link ūminės mieloidinės leukemijos [11]. Ligoniiui pasireiškia stiprus nuovargis, dusulys, petechijos, karščiavimas bei skausmas po kairiuoju šonkaulių lanku, kadangi kompensaciškai sustiprėja kraujo ląstelių gamyba blužnyje ir kepenyse. Diagnostikai svarbu atlikti kaulų čiulpų morfologinį ištyrimą, galima atlikti CKT, molekulinius genetinius tyrimus [12].

1.1.2.4. Esencinė trombocitemija – pagrindinis ligos požymis yra per dideli kiekiai gaminamų trombocitų kaulų čiulpuose. Žymų trombocitų kiekio padidėjimą galima aptikti periferiniame kraujyje ir atliekant BHT. Sergant šia liga gali būti randamas padidėjęs bazofilų kiekis. Ankstyvosiose ligos stadijose gali išvis nebūti jokių simptomų, liga gali būti diagnozuojama atsitikusiai per įprastinį apsilankymą. Vėliau gali atsirasti tokie simptomai, kaip galvos skausmas, galūnių paraudimas, deginimo, dilgčiojimo, šilumos jausmas galūnėse, regos ir klausos sutrikimai. Esencine trombocitemija sergantys pacientai turi didesnę insulto ar infarkto riziką.

1.1.3. Karcinoma – bazofilų kiekio padidėjimas periferiniame kraujyje gali signalizuoti ir apie solidinius epitelio navikus, pvz. plaučių adenokarcinomą ar kasos vėžį. Bazofilai gali būti susiję su vėžio simptomų progresavimu, skatinti uždegimą ir tumorogenezę [13]. Įtarti karcinomą padėtų tokie paciento nusiskundimai, kaip silpnumas, svorio kritimas, apetito praradimas, persistuojantis skausmas, kraujo iškosėjimas ir kiti, būdingi konkrečiam vėžio tipui. Jei pacientui įtariama vėžinė liga, jį nedelsiant reikia siųsti detaliau ištirti.

Šiame skyrelyje aptartos pirminės priežastys, galinčios sukelti bazofilų kiekio kraujyje padidėjimą. Su bazofilija susijusios ligos sukelia būdingus kraujo ląstelių morfologinius pokyčius periferiniame kraujyje (matomus CKT) ir kaulų čiulpuose. Šie morfologiniai pakitimai išsamiau aprašyti 1 lentelėje, atskiriant juos nuo reakcinę bazofiliją sukeliančių būklių, kurioms tokie pakitimai nebūdingi.

1 lentelė. Morfologiniai bazofilų ir kitų kraujo ląstelių pokyčiai periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpuose esant skirtingoms bazofiliją sukeliančioms būklėms

Table 1. Morphological changes of basophils and other blood cells in peripheral blood and bone marrow during different conditions that lead to basophilia

Ūminė bazofilinė leukemija	Periferiniame kraujyje randamas didesnis nei įprastinis bazofilinių blastų kiekis. Kaulų čiulpų tepinėlyje matomi vidutinio dydžio bazofiliniai blastai su apvaliu ar dviskilčiu branduoliu, aukštu branduolio ir citoplazmos santykiu; subrendusių bazofilų nedaug. Gali būti matoma eritroidinių pirmtakų displazija [14].
----------------------------	--

Lėtinė mielődinė leukemija	Periferiniame kraujyje bazofilija, eozinofilija, neutrofilija, fiksuojami nesubrendę granulocitai. Esant akceleracijos stadijai gali pasireikšti anemija, trombocitopenija. Blastinėje stadijoje daugiausiai randama mieloidinių ir limfoidinių blastų, bet pasitaiko ir megakarioblastų, rečiau eritroblastų [15,16].
Tikroji policitemija	Periferiniame kraujyje – eritrocitozė. Eritrocitai morfologiškai pakitę, fiksuojama anizopoikilocitozė, polichromazija, rečiau matomos makrocitinės ląstelės, dakriocitai (lašo formos eritrocitai). Būdinga ir granulocitozė, ypač bazofilija, didesnis blastų kiekis tepinėlyje. Gali būti matomi gigantiniai trombocitai su megakariocitų branduoliais [17].
Pirminė mielofibrozę	CKT dažniausiai pastebima anemija, poikilocitiniai eritrocitai, dakriocitai, retikulocitozė, polichromatofilija, gali atsirasti leukocitozė, kartu ir bazofilija. Ligai progresuojant gali būti trombocitozė, randama mieloblastų [18].
Esencinė trombocitemija	CKT – trombocitozė, gigantiniai trombocitai, didesnis megakariocitų kiekis. Gali pasitaikyti ir leukocitozė kartu su bazofilija.

1.2. ANTRINĖ BAZOFILIJA

1.2.1. Alergija – bazofilai, kaip ir putliosios ląstelės, savo paviršiuje ekspresuoja FcεRI receptorius, kurie pasižymi dideliu afiniškumu IgE. Dirginant šiuos receptorius ląstelės išskiria mediatorius, svarbius alerginėms reakcijoms progresuoti, pvz. histaminą, tam tikras proteazes, prostaglandinus, leukotrienus. Todėl bazofilai yra reikšmingos efektorinės ląstelės astmos, alerginio rinito ir kitų alerginių ligų patogenezėje. Svarbu paminėti, kad alerginės reakcijos vaistams, maistui taip pat didina bazofilų kiekį kraujyje. Esant alergijai, organizmas, kovodamas su alergenais, gali pradėti gaminti daugiau bazofilų, dėl to jų pagausėja ir periferiniame kraujyje. Įtariant alergiją, svarbi išsami anamnezė, reikėtų siųsti pacientą detaliau ištirti alergologui, kuris galės atlikti tokius alergologinius tyrimus, kaip odos dūrio ir odos lopo testai, IgE koncentracijos nustatymas kraujyje. Retais atvejais alergijai diagnozuoti atliekamas bazofilų aktyvacijos testas – konkrečiu alergenų veikiami bazofilai yra aktyvuojami ir ima ekspresuoti specifinius žymenis (pvz. CD63 ar CD203c). Bazofilų aktyvacijos testas leidžia išvengti ūmios alerginės reakcijos pavojaus taikant provokacinį oralinį mėginį [19].

1.2.2. Dilgėlinė – liga gali būti alerginės kilmės – šiuo atveju bazofilų kiekio padidėjimo mechanizmas jau aptartas. Vis dėlto, yra duomenų, kad net sergant lėtine idiopatine spontanine dilgėline, kai ši liga aktyviai gydoma, gali būti fiksuojamas bazofilų kiekio padidėjimas periferiniame kraujyje. Taip atsitinka dėl to, kad gydant dilgėlinę ir slopsnant jos simptomams bazofilai lieka periferiniame kraujyje, užuot migravę į audinius [20] Dilgėlinė diagnozuojama apžiūros metu matant ligai būdingas pūkšles bei remiantis paciento anamneze [21]. Esant netipinei ligos raiškai ar eigai, kartojantis bėrimui ar nežinant jį sukėlusio alergeno, vertėtų siųsti pacientą detaliau ištirti alergologui.

1.2.3. Opinis kolitas – bazofilija gali pasireikšti sergant uždegimine žarnyno liga dėl uždegimo sukeltų gleivinės pokyčių. Visgi, dabartiniais duomenimis, tai nėra dažnas ar ligai specifinis rodiklis diagnozuojant opinį kolitą [22]. Opiniam kolitui būdingi simptomai yra tenezmai, kraujingas viduriavimas, pilvo skausmas. Diagnozė patvirtinama, kai storosios žarnos biopsiatuose matomi lėtiniam uždegimui procesui būdingi pokyčiai [23].

1.2.4. Jaunatvinis reumatoidinis artritas – bazofilų kiekio padidėjimas gali būti siejamas su šios ligos patogenezė. T helperių Th1 ir Th2 santykio nepastovumas yra itin svarbus veiksnys vystytis reumatoidiniam artritui. Bazofilai gali paveikti Th1 ir Th2 santykį padidindami Th2 ir sumažindami Th1 kiekius. Vaikams, sergantiems jaunatviniu reumatoidiniu artritu, neretai pasireiškia dominuojantis Th2 atsakas ir randamas didesnis cirkuliuojančių bazofilų kiekis [24]. Ligai būdingas sąnarių skausmas, tinimas, sąstingis. Diagnozuojant jaunatvinį reumatoidinį artritą reikėtų atlikti antinuklearinių antikūnų, reumatoidinio faktoriaus tyrimus, įvertinti bendrus uždegimo rodiklius (eritrocitų nusėdimo greitį, C reaktyviojo baltymo koncentraciją), galima atlikti genetinį tyrimą dėl ŽLA-B27 alelio, rentgenologinius tyrimus diferencinei diagnostikai.

1.2.5. Endokrininės priežastys – hipotirodizmą labai retai tyrėjai išskiria kaip bazofilijos priežastį, tačiau informacija nėra vienareikšmė. Kitų autorių duomenimis, statistiškai reikšmingos bazofilijos esant hipotirodizmui nebuvo rasta [25], o dažnesnis BHT nustatomas pokytis būtų anemija [26]. Sergant I ir II tipo cukriniu diabetu, irgi gali pagausėti bazofilų periferiniame kraujyje, o esant diabetinei ketoacidozei jų kiekis periferiniame kraujyje būna dar didesnis [27]. Estrogenų kiekio padidėjimas organizme taip pat siejamas su bazofilija. Endokrininės ligos diagnozuojamos tiriant atitinkamų hormonų kiekį organizme arba cukrinio diabeto atveju – gliukozės kiekį kraujyje.

1.2.6. Infekcija – bazofilų kiekis gali padidėti esant helmintinei infekcijai: įrodyta, kad bazofilai išskiria histaminą ir IL-4 kaip atsaką į parazitinės kirmėlės [28]. Visgi dauguma parazitinių infekcijų ir bazofilų ryšio tyrimų yra atlikta naudojant gyvūnų modelius arba *ex vivo*. Dažniausiai esant helmantinėms infekcijoms padidėja ir eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje. Bazofilai ir eozinofilai aktyviai dalyvauja vystantis imuniniam atsakui prieš helmintus. Tyrimai rodo, kad užsikrėtus nematodais bazofilai ir eozinofilai yra itin svarbūs reinfekcijos metu, nes aktyvindami antro tipo imuninio atsako reakcijas sumažina parazitų daromą žalą organizmui [29]. Yra duomenų, kad bazofilų kiekis periferiniame kraujyje padidėja ir susirgus virusinėmis bei bakterinėmis ligomis, pvz. vėjaraupiais, gripu, raupais, tuberkulioze. Infekcinei ligai diagnozuoti galima atlikti serologinius ar molekulinis genetinius tyrimus dėl konkretaus viruso, bakterijos ar parazito, o parazitinių kirmėlių paieškai – ir išmatų tyrimus. Aktyviai tuberkuliozės formai diagnozuoti atliekami radiologiniai tyrimai, skreplių tepinėliai, pasėliai.

1.2.7. Kitos priežastys – bazofiliją gali lemti ir kitos būklės, tačiau ryšys tarp jų ir bazofilų kiekio padidėjimo nėra išsamiai aprašytas. Yra duomenų, kad geležies trūkumas, geležies stokos anemija gali lemti ir vidutinišką bazofilų kiekio kraujyje padidėjimą, tačiau tyrimai daryti labai seniai [30].

Tokiu atveju reikėtų atsižvelgti į hemoglobino, feritino kiekius kraujyje. Jonizuojančioji radiacija taip pat gali lemti bazofiliją, šiuo atveju naudinga atkreipti dėmesį į paciento anamnezę.

2. BAZOPENIJA

Bazofilų kiekis periferiniame kraujyje labai nedidelis, todėl bazofilų kiekio sumažėjimas žemiau apatinės pamatinio intervalo ribos dažnai didelės klinikinės reikšmės neturi, ji tinkamai įvertinti labai sunku.

2.1. ĮGIMTA BAZOPENIJA

2.1.1. Įgimtas bazofilų neturėjimas – paveldimas bazofilų nebuvimas periferiniame kraujyje yra itin reta bazopenijos priežastis. Šią būklę reikėtų diagnozuoti tik atmetus kitas jos priežastis.

2.2. ĮGYTA BAZOPENIJA

2.2.1. Aplazinė anemija – ligai, kartu su kitų ląstelių aplazijomis, gali būti būdinga ir bazofilų aplazija. Be bazopenijos, diagnozuojant šią ligą svarbu atkreipti dėmesį į bendrą kraujo ląstelių pancitopeniją. Atliekant kaulų čiulpų biopsiją, matomas sunykęs normalus kaulų čiulpų audinys su mažai kraujodaros ląstelių. Galiausiai, diagnozei patvirtinti gali būti atliekami ir citomorfologinis kraujo tyrimas, retikulocitų kiekio matavimas, krešėjimo tyrimai, biocheminiai tyrimai [31].

2.2.2. Gliukokortikoidų perteklius – didelės gliukokortikoidų dozės spartina bazofilų apoptozę, taip kartu mažindamos histamino išskyrimą iš šių ląstelių [32]. Gliukokortikoidų perteklių organizme gali padėti įtarti Kušingo sindromas, padidėjęs paciento imlumas infekcijoms, hipertenzija, osteoporozė, diabetas, raumenų silpnumas, svorio augimas [33]. Įdomu tai, kad po ilgalaikės terapijos steroidais atliekant CKT galima pamatyti morfologinių kraujo ląstelių pokyčių [34]. Bazofilų granulės gali labiau varijuoti dydžiu, bazofilai būti beveik degranuliuavę, su gausiomis citoplazminėmis vakuolėmis šalia citoplazminės membranos. Gali būti matomos ir kitų ląstelių morfologinės anomalijos: neutrofilai su ryškiai heterogeniškais branduoliais, eozinofilai su eozinofilinėmis ir bazofilinėmis granulėmis.

2.2.3. Sisteminė raudonoji vilkligė – sergant šia autoimunine liga bazofilai kaupiasi antriniuose limfoidiniuose organuose, kur didina autoantikūnų sintezę. Dėl tokios bazofilų migracijos pasireiškia periferinio kraujo bazopenija. Papildomai BHT gali būti nustatoma trombocitopenija, leukopenija, limfopenija, anemija [35]. Tyrimai rodo, kad bazopenija yra aktyvios sisteminės raudonosios vilkligės požymis, o periferinio kraujo bazofilų kiekis neigiamai koreliuoja su ligos aktyvumu [36]. Sisteminę raudonąją vilkligę galima diagnozuoti atliekant antinuklearinių antikūnų testą, taip pat tiriant antifosfolipidinius antikūnus, komplemento kiekį kraujyje bei remiantis klinikiniais kriterijais, kurie apima odos, nervų, šlapimo, judėjimo sistemų ir kitas ligos sukeltas pažaidas [37].

2.2.4. Hipertiroidizmas – nespecifinis skydliaukės hormonų kiekio padidėjimo simptomas gali būti bazopenija. Bazopenija dėl hipertiroidizmo gali atsirasti ir po gydymo skydliaukės hormonais. Hipertiroidizmą įtarti leidžia tokie

hipertiroidizei būdingi simptomai, kaip karščio jautimas, prakaitavimas, svorio kritimas, egzoftalmas, kartais matomas gūžys. Hipertiroidizmui diagnozuoti matuojami skydliaukės trijodtironino (T3), tetrajodtironino (T4) ir tiotropinio hormono (TTH) kiekiai kraujyje. Galimi ir papildomi sonografiniai ar scintigrafiniai tyrimai.

2.2.5. Ovuliacija – bazopeniją gali lemti ir menstruacinio ciklo pokyčiai: yra tyrimų, rodančių bazofilų kiekio sumažėjimą ovuliacijos metu. Manoma, kad tai vyksta dėl bazofilų migracijos link plyštančio folikulo – ten vėliau iš bazofilų išskiriamas histaminas [38]. Visgi, bazopenija yra nepatikimas būdas ovuliacijai nustatyti – tam yra naudojamos kitos priemonės, pvz. serumo progesterono kiekio matavimas, LH kiekio matavimas šlapime, bazinės kūno temperatūros matavimas, ultrasonografija [39].

2.2.6. Hiperjautrumo reakcijos

2.2.6.1. Dilgėlinė – esant lėtinei dilgėlinei, besitęsiančiai ilgiau nei 6 savaites, pastebima periferinio kraujo bazopenija. Manoma, kad bazofilai aktyviai migruoja į dilgėlinės paveiktus odos plotus, kur jie yra reikalingi formuoti pūklėms [40]. Dilgėlinė diagnozuojama fizinio ištyrimo metu matant ligai būdingas pūkšles ir remiantis paciento alergologine anamneze.

2.2.6.2. Anafilaksija – jai būdinga bazopenija periferiniame kraujyje. Manoma, kad esant anafilaksijai vyksta bazofilų aktyvacija ir migracija [41]. Diagnozuoti šią būklę gali padėti tokie klinikiniai kriterijai, kaip ūmi pradžia, kvėpavimo sutrikimas, hipotenzija ir jos sukelti simptomai, odos bėrimas, tinimas, atsakas į žinomą ar įtariamą alergeną [42].

2.2.6.3. Vaistų sukeltos reakcijos – nors nėra išsamiai aprašyta, bazopenija gali pasireikšti dėl cirkuliuojančių bazofilų kiekio sumažėjimo ir jų perėjimo į organizmo audinius. Diagnozuojant vaistų sukeltas reakcijas svarbi išsami anamnezė ir klinikinis ištyrimas.

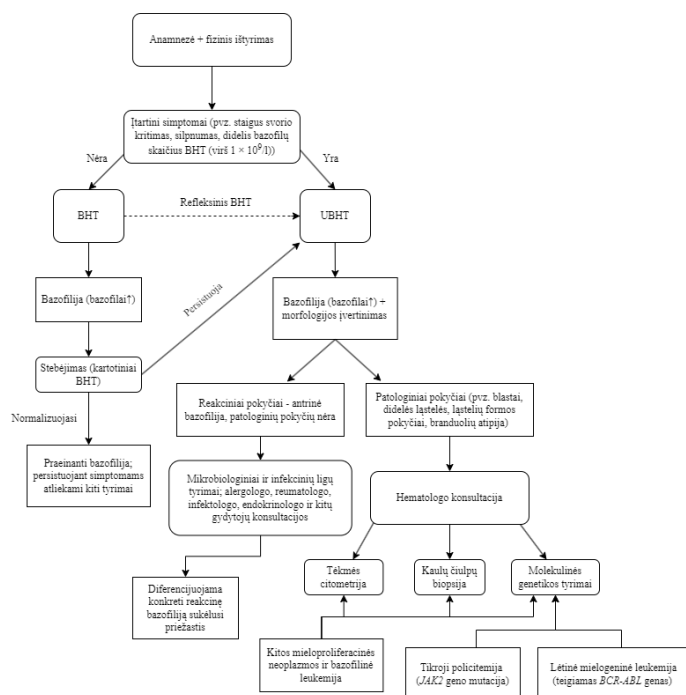
2.2.7. Leukocitozė – bendras leukocitų kiekio padidėjimas dėl infekcijos, uždegimo, vėžio ar kitų ligų gali lemti santykinį bazofilų kiekio periferiniame kraujyje sumažėjimą. Leukocitozė diagnozuojama remiantis BHT duomenimis.

IŠVADOS

Bendras hematologinis tyrimas yra svarbus, bet ne vienintelis įrankis diagnozuojant ligas ar būkles, sukeliančias bazofilų kiekio pokyčius. Fiksuojant pokyčius BHT, svarbu siųsti pacientą atlikti kitų reikiamų tyrimų ar konsultuoti specialistams, priklausomai nuo anamnezės, klinikinio ištyrimo ir jau atliktų tyrimų rezultatų. Esant neaiškiems pakeitimams, imunodeficitui, įtariant kraujo ligą, svarbu, kad pacientą konsultuotų hematologas, kuris išsamiau ištirs kraujo ląstelių pakitimus, atliks kaulų čiulpų biopsiją, o prireikus nusiųs atlikti molekulinės genetikos tyrimų. Svarbu atrasti ir paskirti tyrimus, kurie teiktų reikiamą informaciją ir būtų pakankamai ekonomiškai, o ne kliautis brangiomis technologijomis, kurių įprastai naudoti neapsimoka.

Remiantis literatūros analizės duomenimis, sudaryti bei 3 ir 4 paveiksluose pateikti diagnostikos algoritmai, naudingi gydytojui, kai pacientui atliktas bendras hematologinis tyrimas rodo bazofiliją ir bazopeniją.

Gauta: 2023 11 12 **Priimta spaudai:** 2024 01 15

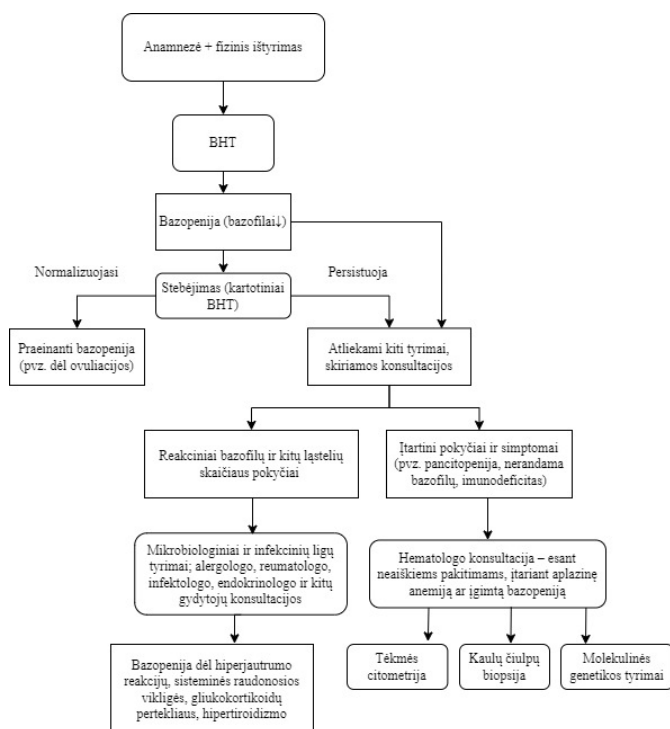


3 pav. Diagnostikos algoritmas bendruoju hematologiniu tyrimu nustatius bazofiliją

Fig 3. Diagnostic algorithm when basophilia is detected in the complete blood count

Refleksinis BHT (RBHT) – esant atipiniams BHT rezultatams, hematologinis analizatorius gali pateikti išpėjimus, kurių atveju kartu bus atliekamas ir CKT.

Užsakomasis BHT (UBHT) – esant įtartiniais simptomams, gydytojas gali skirti UBHT, kurio metu iš karto kartu bus atliekamas ir BHT, ir CKT.



4 pav. Diagnostikos algoritmas bendruoju hematologiniu tyrimu nustatius bazopeniją

Fig 4. Diagnostic algorithm when basopenia is detected in the complete blood count

Summary

INTERPRETATION OF CHANGES IN LEUKOCYTE PARAMETERS IN COMPLETE BLOOD COUNT: BASOPHILIA AND BASOPENIA

Gabrielė Jonauskaitė, Benas Matuzevičius, Rėda Matuzevičienė

Introduction. Complete blood count (CBC) is an essential diagnostic tool for every primary care physician. Basophils are important cells of the immune system responsible for defense against parasitic infections and relevant in the pathogenesis of allergic diseases. In the peripheral blood basophils are found in smaller quantities compared to other granulocytes, changes in basophil count detected in complete blood count are also quite rare. Nevertheless, effective and informed interpretation of cell count changes, including changes in the count of other cells, can help suspect an illness, assess disease progression, differentiate a specific condition from others, and thus significantly facilitate the diagnosis of various diseases. Knowledge of the etiological causes of basophilia and basopenia and adherence to diagnostic algorithms can lead to a smoother diagnostic and treatment process.

Aim of the study. Perform a literature analysis and present the main causes of changes in basophil count, as well as develop diagnostic algorithms to aid in differentiating various diseases causing basophilia or basopenia.

Methods. A literature review was conducted using several databases, including PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, and other reliable sources, employing free-text search with relevant keywords. Forty-two 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 basophilia or basopenia in complete blood count, can assist primary care physicians in appropriately responding to each condition that alters the basophil 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, basophilia, basopenia, algorithm.

LITERATŪRA

1. Basophils, Mast Cells and their Disorders | Williams Manual of Hematology, 10e | AccessHemOnc | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://hemonc.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3159§ionid=265060735>
2. Sticco KL, Pandya NK, Lynch DT. Basophilia. StatPearls [Internet]. 2022 Oct 3 [cited 2023 Jul 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535365/>
3. Basophils and Mast Cells and Their Disorders | Williams Hematology, 10e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2962§ionid=252531537>
4. Ferial J, Depasse F, Geneviève F. How I investigate basophilia in daily practice. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jul 10]; 42(3): 237–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.13146>
5. Singh G. Acute Basophilic Leukemia: Recent Molecular and Diagnostic Update. *Cureus* [Internet]. 2022 Jun 18 [cited 2023 Jul 30]; 14(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9289198/>
6. Alsabeh R, Brynes RK, Slovak M, Arber D. Acute myeloid leukemia with t(6;9) (p23;q34): association with myelodysplasia, basophilia, and initial CD34 negative immunophenotype. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jul 31]; 107(4): 430–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9124211/>
7. Miyake K, Ito J, Karasuyama H. Role of Basophils in a Broad Spectrum of Disorders. *Front Immunol* [Internet]. 2022 May 27 [cited 2023 Jul 12]; 13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9186123/>
8. Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jan 16 [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>
9. Liu H. Basophilic myeloblasts: a clue for CML blast phase. *Blood* [Internet]. 2021 May 20 [cited 2023 Jul 15]; 137(20): 2852–2852. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2021011420>
10. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Chronic Myeloproliferative Neoplasms Treatment (PDQ®): Patient Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. 2002 [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/patient/chronic-treatment-pdq>
11. Dobrowolski J, Pasca S, Teodorescu P, Selicean C, Rus I, Zdrenghia M, et al. Persistent Basophilia May Suggest an “Accelerated Phase” in the Evolution of CALR-Positive Primary Myelofibrosis Toward Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol* [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2023 Oct 3]; 9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555600/>
12. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jul 31]; 96(1): 145–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197049/>
13. Marone G, Schroeder JT, Mattei F, Loffredo S, Gambardella AR, Poto R, et al. Is There a Role for Basophils in Cancer? *Front Immunol* [Internet]. 2020 Sep 8 [cited 2023 Jul 12]; 11: 2103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7505934/>
14. Pathology Outlines - Acute basophilic leukemia [Internet]. [cited 2023 Oct 3]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/leukemiabasophil.html>
15. Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Workup: Approach Considerations, Blood Count and Peripheral Smear, Bone Marrow Analysis [Internet]. [cited 2023 Oct 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/199425-workup>
16. Chronic Myeloid Leukemia (CML) - Hematology and Oncology - MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2023 Oct 3]. Available from: <https://www.msd-manuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/chronic-myeloid-leukemia-cml>
17. Polycythemia Vera - Hematology and Oncology - MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2023 Oct 3]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/myeloproliferative-disorders/polycythemia-vera>
18. Primary Myelofibrosis - Hematology and Oncology - MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2023 Oct 3]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/myeloproliferative-disorders/primary-myelofibrosis>
19. Santos AF, Lack G. Basophil activation test: food challenge in a test tube or specialist research tool? *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2023 Aug 17]; 6(1): 10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4791855/>
20. Takimoto-Ito R, Ma N, Kishimoto I, Kabashima K, Kambe N. The Potential Role of Basophils in Urticaria. *Front Immunol* [Internet]. 2022 May 17 [cited 2023 Jul 11]; 13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9157385/>
21. Kayiran MA, Akdeniz N. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. *North Clin Istanb* [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 1]; 6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180381/>
22. Amouzadeh-Ghadikolai O, Reicht G, Quehenberger F, Robier C. Basophilia of the peripheral blood in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jul 10]; 55(2): 248–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928091/>
23. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Aug 15]; 94(7): 1357–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272578/>
24. Tang P, Chen Q, Lan Q, Chen Y, Yang H, An N, et al. Role of basophils in rheumatoid arthritis (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Jul 11]; 9(5): 1567. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4471658/>

25. Petrasch SG, Mlynec-Kersjes ML, Haase R, Benker G, Olbricht T, Paar D, et al. Basophilic leukocytes in hypothyroidism. *Clin Investig* [Internet]. 1993 Jan [cited 2023 Jul 10]; 71(1): 27–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7680925/>
26. Mehmet E, Aybike K, Ganidagli S, Mustafa K. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 16]; 59(3): 213–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22200582/>
27. Xu W, Wu HF, Ma SG, Bai F, Hu W, Jin Y, et al. Correlation between Peripheral White Blood Cell Counts and Hyperglycemic Emergencies. *Int J Med Sci* [Internet]. 2013 Apr 18 [cited 2023 Aug 17]; 10(6): 758. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403252/>
28. Mitre E, Nutman TB. Basophils, basophilia and helminth infections. *Chem Immunol Allergy* [Internet]. 2006 [cited 2023 Jul 10]; 90:141–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16210908/>
29. Obata-Ninomiya K, Domeier PP, Ziegler SF. Basophils and Eosinophils in Nematode Infections. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Nov 27 [cited 2023 Nov 1]; 11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37737499/>
30. Fredericks RE, Moloney WC. The Basophilic Granulocyte. *Blood* [Internet]. 1959 May 1 [cited 2023 Oct 5]; 14(5): 571–83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V14.5.571.571>
31. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Aug 27]; 18(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29143887/>
32. Shah H, Eisenbarth S, Tormey CA, Siddon AJ. Behind the scenes with basophils: an emerging therapeutic target. *Immunotherapy Advances* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jul 11]; 1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39327101/>
33. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jul 4 [cited 2023 Jul 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>
34. Lee S, Khankhanian P, Mascarenhas JO. Corticosteroid-induced morphological changes in cells of the myeloid lineage. *Am J Hematol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Aug 16]; 90(7): 679–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.23943>
35. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Aug 15]; 2(1): 78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264378375/>
36. Liang P, Tang Y, Fu S, Lv J, Liu B, Feng M, et al. Basophil count, a marker for disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Jan 11]; 34(5):891–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403252/>
37. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jul 15]; 80(1): 14–25. Available from: <https://ard.bmj.com/content/80/1/14>
38. Soni R, Bose S, Gada D, Potnis V. Basopenia as an indicator of ovulation (A short term clinical study). *Indian J Physiol Pharmacol*. 1996 Oct; 40(4): 385–8.
39. Su H, Yi Y, Wei T, Chang T, Cheng C. Detection of ovulation, a review of currently available methods. *Bioeng Transl Med* [Internet]. 2017 Sep [cited 2023 Jul 15]; 2(3): 238. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35689497/>
40. Grattan CEH. Basophils in Chronic Urticaria. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2001 Nov 1; 6(2): 139–40.
41. Korosec P, Turner PJ, Silar M, Kopac P, Kosnik M, Gibbs BF, et al. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Jul 11]; 140(3): 750. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35587023/>
42. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Aug 1]; 77(2): 357–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.15032>