

Bendrojo hematologinio tyrimo leukocitų rodiklių pokyčių interpretacija: monocitozė ir monocitopenija

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. Monocitai yra reikšmingos imuninės sistemos ląstelės kraujyje – tai įgimto imuniteto leukocitai, kurie pasiekę audinius virsta makrofagais, o šie aktyviai dalyvauja įvairiose audinių uždegiminėse reakcijose. Monocitų kiekis kraujyje gali išaugti didėjant makrofagų poreikiui audiniuose. Taip pat monocitai periferiniame kraujyje gali atlikti fagocitozės procesus ar diferencijuotis į dendritines ląsteles. Efektyvi šių ląstelių skaičiaus pokyčių interpretacija gali padėti įtarti konkrečią ligą, įvertinti jos eigą, diferencijuoti ją nuo kitų

ligų ir taip akivaizdžiai palengvinti ir pagreitinti diagnostiką. Žinant monocitozės ir monocitopenijos etiologines priežastis ir vadovaujantis diagnostikos algoritmais, diagnostikos ir gydymo procesas būtų sklandesnis.

Tyrimo tikslas. Atlikti literatūros analizę ir pateikti pagrindines monocitų kiekio pokyčių priežastis bei sudaryti diagnostikos algoritmus, padėsiančius diferencijuoti skirtingas ligas, sukeliančias monocitozę arba monocitopeniją.

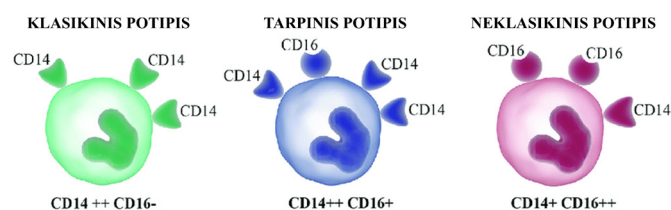
Tyrimo metodai. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis keliomis duomenų bazėmis: *PubMed*, *ScienceDirect*, *ResearchGate* ir kitais patikimais šaltiniais, įvedus reikšminius žodžius laisvos paieškos būdu. Atrinkta 60 studijų, aktualių tyrimo tikslo sąlygoms tenkinti, neapsiribojant laiku ar išankstiniu atrankos protokolu.

Išvados. Remiantis atlikta literatūros analize sudaryti diagnostikos algoritmai, bendroju hematologiniu tyrimu nustatčius monocitozę arba monocitopeniją, padės gydytojui tinkamai reaguoti į kiekvieną būklę, keičiančią monocitų kiekį periferiniame kraujyje. Svarbu individualiai atsižvelgti į anamnezės ir klinikinio ištyrimo duomenis prieš siunčiant pacientą atlikti detalesnių 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 pacientų diagnostiką.

Reikšminiai žodžiai: kraujo tyrimai, bendrasis hematologinis tyrimas, monocitozė, monocitopenija, algoritmas.

ĮVADAS

Monocitai yra imuninės sistemos ląstelės, kurios pagrindinę savo funkciją atlieka virsdamos makrofagais, tačiau gali diferencijuotis ir į antigeną pateikiančias dendritines ląsteles [1]. Pagal paviršiaus receptorių rūšių tarpusavio santykį monocitai skirstomi į tris pagrindinius potipius, kurie yra nustatomi tėkmės citometrijos metodu ir su savo ekspresuojamais receptoriais vaizduojami 1 paveiksle [2]. Didžioji dalis kraujo monocitų (klasikinis potipis – angl. *Classical*) ekspresuoja tik CD14 (lipopolisacharidų receptorių), bet ne CD16 (Fc receptorių). Tik 4 % kraujo monocitų savo paviršiuje stipriai ekspresuoja CD14 žymenį, o CD16 silpniau (tarpinis potipis – angl. *Intermediate*), ir 9 % kraujo monocitų stipriai savo paviršiuje ekspresuoja CD16 žymenį, o CD14 labai silpnai (neklasikinis potipis – angl. *Non-classical*) [3]. Paminėtina, kad vyresni pacientai



1 pav. Žmogaus cirkuliuojančių monocitų potipiai pagal CD16 ir CD14 ekspresiją

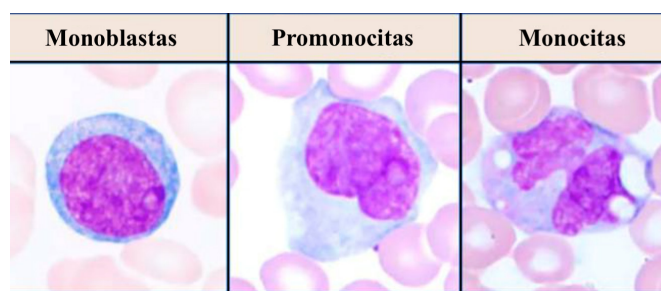
Fig. 1. Human subsets of circulating monocytes, according to CD16 and CD14 expression

santykinau daugiau turi monocitų su paviršiuje aptinkamu CD16 žymeniu. Rutiniškai monocitų potipiai nėra nustatomi. Kur kas dažniau susiduriama su kitu monocitų parametru – monocitų pasiskirstymo pločiu (MDV, angl. *Monocyte Distribution Width*, MDW). Šis rodiklis pateikiamas

modernių hematologinių analizatorių bendrojo hematologinio tyrimo su automatizuota leukograma (BHT) rezultatuose ir yra reikšmingas diagnostinis ir prognostinis infekcinių ligų žymuo [4].

Monocitai kraujyje ilgai neužsilieka – jie keliauja iki audinių, kur subręsta iki makrofagų ir atlieka savo funkcijas. Priklausomai nuo konkretaus audinio tipo ir monocitų veikiančių citokinų bei augimo faktorių, monocitai vystosi specifine linkme, pavyzdžiui, jie gali virsti histiocitais, mikroglijos ląstelėmis, osteoklastais, mezangiumo ląstelėmis, alveoliniais makrofagais. Audiniuose makrofagai dalyvauja uždegiminėse reakcijose, audinių gijimo procesuose, imuninėse reakcijose, iš jų ir uždelsto hiperjautrumo reakcijose, taip pat jie svarbūs imuninei sistemai reaguojant į neoplazmas ir svetimus audinius, tarkim, transplantatus. Tokių reakcijų metu, kai yra didelis makrofagų poreikis, kraujyje padidėja ir monocitų kiekis, tačiau monocitų kiekiai gali ir sumažėti dėl gausios šių ląstelių migracijos į uždegimo paveiktą organizmo vietą. Monocitai periferiniame kraujyje gali veikti kaip fagocitai ar antigeną pateikiančios ląstelės, iš kraujo jie gali padėti pašalinti mikroorganizmus, svetimias medžiagas, negyvybingas ląsteles. Audinio pažeidimo vietoje monocitai gali pritraukti kitus leukocitus arba prisidėti prie gijimo ir remodeliacijos procesų, padedami uždegimą slopinančių citokinų. Yra daug ligų, lemiančių ne tik monocitų ar makrofagų kiekio, bet ir funkcijos sutrikimus, tačiau šiame straipsnyje išsamiau bus nagrinėjami tik monocitų kiekio pokyčiai.

Suaugusiojo kraujyje monocitai sudaro maždaug 5 % cirkuliuojančių ląstelių su branduoliais. Jų kiekis ir santykinė dalis kraujyje dažniausiai nustatoma BHT. Absoliutaus monocitų kiekio pamatinis intervalas suaugusiems asmenims yra nuo $0,1 \times 10^9/l$ iki $0,9 \times 10^9/l$. Suaugusiųjų monocitopenija apibrėžiama kaip absoliutus monocitų kiekis periferiniame kraujyje, mažesnis nei $0,1 \times 10^9/l$; ji yra reikšmingas radinys imunodisplazinių sindromų atveju. Monocitozė suaugusiems atitinka monocitų kiekį periferiniame kraujyje, didesnį nei $0,9 \times 10^9/l$, ir neretai gali reikšti daugelį patologinių procesų organizme, iš jų ir infekciją, autoimuninę ligą, neoplaziją. Kūdikystėje nustatomas vidutinis absoliutus monocitų kiekis yra apie $1,0 \times 10^9/l$. Vaikystėje vidutinis monocitų kiekis periferiniame kraujyje taip pat lieka didesnis, bet pamažu mažėja, kol pasiekia suaugusiojo amžiui būdingą monocitų kiekį – vidutiniškai apie $0,4 \times 10^9/l$. Vyrams monocitų kiekis kraujyje jautriau reaguoja į uždegiminius dirgiklius nei moterims. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) apibrėžia, kad persistuojanti, arba ilgalaikė, monocitozė yra tada, kai absoliutus monocitų kiekis viršija $1,0 \times 10^9/l$, sudaro ≥ 10 % visų leukocitų ir persistuoja tris mėnesius ir ilgiau [5]. Monocitų kiekio ar morfologijos anomalijos retai yra pavienės ar izoliuotos – dažniausiai kartu paveikiamos ir kitos kraujo ląstelės. Esant monocitų kiekio pokyčiams periferiniame kraujyje gali tekti atlikti citomorfologinį kraujo tyrimą (CKT) – tipinis monocitas, kartu su savo pirmtakinėmis ląstelėmis (monoblastu ir promonocitu) vaizduojamas 2 paveiksle [6].



2 pav. Monoblasto, promonocito ir monocito morfologija atliekant citomorfologinį kraujo tyrimą

Fig. 2. Monoblast, promonocyte, and monocyte morphology observed during cytomorphological blood examination

Straipsnyje aptariamos pagrindinės monocitozės ir monocitopenijos priežastys, jų diferencinė diagnostika, remiantis hematologinio analizatoriaus pateiktais BHT rezultatais. Pagal nustatytus neutrofilų kiekio bei papildomų rodiklių pokyčius BHT rezultatas leidžia pasirinkti tinkamą diagnostikos kryptį, refleksiškai laboratorijoje arba gydytojo užsakymu paskirti CKT, kuriuo morfologiškai įvertinamos visų kraujodaros kamienų (eritropoezės, leukopoezės ir megakariopoezės) ląstelės ir suskaičiuojama citomorfologinė leukograma. BHT, atliekamas su laboratorijoje inicijuotu CKT, vadinamas refleksiniu BHT (RBHT), o BHT, atliekamas su gydytojo paskirtu CKT, vadinamas užsakomuoju BHT (UBHT). BHT taip pat padeda suplanuoti tolesnius paciento tyrimus ir gali būti naudojamas paciento būklės kitimui vertinti.

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

1. MONOCITOZĖ

Monocitozė nėra retas klinikinis radinys, tačiau gydytojui dažnai nėra lengva įvardyti jos kilmės priežastis, nes šių gali būti labai daug. Svarbiausia yra atskirti kloninę monocitozė nuo reakcinės.

1.1. Kloninė monocitozė

Kloninė monocitozė pasireiškia, kai gaminama daugiau negu įprasta sveikame organizme tarpusavyje nesiskiriančių monocitų klonų. Monocitozė gali sukelti ir ūminės, ir lėtinės hematologinės neoplazijos. Lėtinę ar poūmę eigą turi lėtinė ir jaunatvinė mielomonocitinė leukemijos, mieloidinės / limfoidinės neoplazijos su specifiniais genetiniais variantais, lėtinė mieloidinė leukemija, mieloproliferacinė neoplazijos, sisteminė mastocitozė ir piktybiniai limfocitų sutrikimai. Ūminę monocitozė dažniausiai sukelia ūminė mieloidinė leukemija ir dendritinių ląstelių leukemija. Kloninės monocitozės diagnostikai naudingas CKT: jeigu pastebima monocitų, kitų kraujo ląstelių displazija ir kiekio pokyčiai, reikėtų skirti mikroskopinį kaulų čiulpų ištyrimą. Svarbiausios kloninės monocitozės priežastys aptartos toliau.

1.1.1. **Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML).** Remiantis 2022 m. PSO hematolimoforminių navikų klasifikacijos 5-uoju leidimu gali būti išskirti trys pagrindiniai ŪML su klonine monocitoze potipiai: **ūminės monoblastinės, monocitinės ir mielomonocitinės leukemijos** [7]. ŪML diagnozuojama, kai procentinis blastų kiekis kaulų čiulpuose ar CKT siekia 20 % ir daugiau. Ūminė monocitinė leukemija diagnozuojama, kai ≥ 80 % minėtos blastų dalies sudaro monoblastai. Ūminė monoblastinė – kai monoblastų yra < 80 %, vyraujant brandesnių stadijų blastams. Ūminei mielomonocitinei leukemijai diagnozuoti reikia, kad ≥ 20 % blastų iš visų matomų ląstelių būtų monocitinės kilmės iš visų mikroskopo lauke matomų ląstelių. Šios diagnostinės ribos derinamos su kitais diagnostiniais kriterijais ir gali būti skaičiuojamos tiek CKT, tiek kaulų čiulpų tepinėlyje [7]. Taip pat svarbu žinoti, kad, įtariant kloninę monocitozę, CKT ar kaulų čiulpų tepinėlyje promonocitai yra laikomi blastais ir vadinami blastų ekvivalentais. Šių ligų atveju dėl monocitų hiperprodukcijos sutrinkdama normali kitų ląstelių hematopoezė, pasireiškia anemija, trombocitopenija, neutropenija, gali didėti sergamumas infekcijomis, pasireikšti kraujavimai, organomegalija [8]. Šių ligų diagnostikai naudojamas CKT, kaulų čiulpų tyrimas, imunofenotipavimas, genetiniai tyrimai.

1.1.2. **Lėtinė mielomonocitinė leukemija** taip pat pasireiškia monocitoze, šią ligą reikėtų įtarti, kai reakcinės monocitozės priežastys buvo atmestos, ir tada, kai monocitozė periferiniame kraujyje išlieka 3 mėnesius ir ilgiau. Remiantis 5-uoju PSO hematolimoforminių navikų klasifikacijos leidimu, lėtinei mielomonocitinei leukemijai diagnozuoti BHT absoliutaus monocitų kiekio riba yra perpus mažesnė, nei anksčiau minėta absoliučios monocitozės riba – šios leukemijos kontekste monocitozė nustatoma nuo $0,5 \times 10^9/l$ monocitų. Taip pat CKT ar kaulų čiulpų tepinėlyje turi būti randama < 20 % blastų, derinant su papildančiais kriterijais (pvz. displazija, kloniškumas, klasikinio fenotipo monocitų frakcija) [7]. Pagal absoliutų leukocitų skaičių išskirti nauji potipiai: mielodisplazinė ($< 13,0 \times 10^9/l$ leukocitų) ir mieloproliferacinė ($\geq 13,0 \times 10^9/l$ leukocitų) lėtinė mielomonocitinė leukemija. Diagnozei patikslinti atliekami genetiniai tyrimai, tėkmės citometrija ir kaulų čiulpų tyrimas [9], o atskirti šią ligą nuo reakcinės monocitozės gali padėti klasikinio potipio monocitų ($CD14^+/CD16^-$) padidėjimas virš 94 % visų kraujų monocitų [10].

1.1.3. **Jaunatvinė mielomonocitinė leukemija** yra vaikų amžiuje pasireiškianti liga, kuriai būdinga per didelę mieloidinių pirmtakų ir monocitų gamybą bei agresyvi klinikinė eiga. Kitaip nei ūminių leukemijų metu, mieloidinės diferenciacijos atveju nėra ląstelių brendimo sustojimo, todėl periferiniame kraujyje arba kaulų čiulpuose blastų kiekis gali būti nedidelis net esant dideliui bendram leukocitų skaičiui. Dėl aktyvaus monocitų diferenciacijos kelio nustatoma monocitozė (daugiau nei 1×10^9), bet slopinamos kitos ląstelių linijos, dėl ko gali būti anemija ar trombocitopenija. Dažniausiai ši liga diagnozuojama apie dvejų metų vaikams, simptomai gali pasireikšti karščiavimu, kosuliu, limfadenopatija, hepatosplenomegalija, bėrimu ar dažnomis infekcijomis.

Svarbu paminėti, kad apie 7 % atvejų diagnostinis monocitozės slenkstis nepasiekiamas ir 3 % atvejų nerandama splenomegalijos [11]. Diagnostikai padeda BHT ir CKT, kuriais nustatoma monocitozė, leukocitozė, trombocitopenija, leukocitų nuokrypis į kairę. Taip pat naudojamas kaulų čiulpų tyrimas, kuriuo aptinkama vyraujanti mieloidinė ląstelių linija. Ligai patvirtinti gali būti skiriami genetiniai tyrimai, kurie gali rodyti *BCR-ABL1* sulietinio geno nebuvimą ar *NF-1* geno patogeninį variantą [12].

1.1.4. **Nenustatytos reikšmės kloninė monocitozė** 2022 m. Tarptautinio sutarimo klasifikacijoje (angl. *International Consensus Classification*, ICC) yra atskiras nозologinis vienetas, kuris apibrėžiamas BHT nustatoma persistuojančia monocitoze, kai absoliutus monocitų kiekis sudaro $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ir ≥ 10 % leukocitų su galimomis citopenijomis, taip pat bent vienas su mieloidine neoplazija susijęs patogeninis genetinis variantas ir netenkinami kitų kloninės ar reakcinės monocitozės priežasčių kriterijai [11]. Yra žinoma, kad kloninę monocitų ekspansiją gali nulemti tam tikri patogeniniai genų variantai (pvz. *DNMT3A*, *TET2*, *SRSF2*), tačiau šiandien literatūros duomenų apie šios grupės klinikinę reikšmę nėra daug [13].

1.1.5. **Kitos hematologinės neoplazijos** kur kas rečiau pasireiškia su monocitoze. Mieloidinės / limfoidinės neoplazijos su tirozinkinazių *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2* sulietiniais genais gali pasireikšti eozinofilijos ir monocitozės deriniu, ypač *ETV6-PDGFRB* sulietinio geno sukelta neoplazija, kuri dėl monocitozės gali imituoti lėtinę mielomonocitinę leukemiją [11]. Lėtinė mieloidinė leukemija su *BCR-ABL1* sulietiniu genu, susidariusiu Filadelfijos chromosomoje, taip pat retais atvejais gali pasireikšti monocitoze, ypač esant šio geno koduojamo onkoproteino izoformos p190 raiškiai [14]. Monocitozė sergant mieloproliferacinėmis ligomis – esencialine trombocitemija, tikrąja policitemija ir pirmine mielofibroze, yra nepalankios prognozės ir greitesnio ligos progresavimo veiksnys, tačiau nėra visiškai aišku, ar patogenetiškai monocitozė yra kloninės, ar reakcinės kilmės [15]. Labai retai monocitozė pasireiškia sergant sistetine mastocitoze, B ir T limfocitų neoplazijomis.

1.2. Reakcinė monocitozė

Reakcinės monocitozės patogenezėje vyrauja brandūs nekloniniai monocitai, kurių padidėjusią gamybą kaulų čiulpuose lemia kitos, pirminės priežastys. Keletas svarbių ligų grupių:

1.2.1. **Hematologinės ligos.** Kai kurios mieloidinės neoplazmos gali lemti antrinę polikloninę monocitozę. Tikroji policitemija yra *BCR-ABL1*-negatyvi mieloproliferacinė neoplazija, charakterizuojama kloninės eritrocitozės. Šios ligos metu pasireiškianti monocitozė siejama su vyresniu paciento amžiumi, leukocitoze ir nepalankiomis baigtimis [16]. Tikrąją policitemiją diagnozuoti padeda hemoglobino ir hematokrito įvertinimas, genetinis ištyrimas dėl ligai būdingo *JAK2* geno patogeninio varianto ir kaulų čiulpų biopsija [17]. Monocitų kiekiai gali didėti ir esant įvairioms limfocitinėms neoplazmoms, pavyzdžiui, Hodžkino limfomos atveju gali pasireikšti monocitozė kaip reakcija į uždegiminį naviko sukeltą procesą. Šios ligos diagnostikai

naudojami radiologiniai tyrimai ir limfmazgių biopsija [18]. Sergant daugine mieloma pasireiškianti monocitozė siejama su prastesne ligos prognoze; jos diagnozei pasitelkiama kaulų čiulpų biopsija ir radiologiniai tyrimai [19]. Monocitų kiekis padidėja ir sergant hemolizinėmis anemijomis, pavyzdžiui, pjautuvine anemija [20].

1.2.2. Būklės, lydimos neutropenijos. Monocitozė pasireiškia kaip atsakas į neutrofilų kiekio sumažėjimą, pavyzdžiui, į lėtinę, įgimtą ar vaistų sukeltą neutropeniją [21]. Šiuo atveju svarbu kompleksškai vertinti bendrą BHT rezultatą.

1.2.3. Vaistų poveikis. Kortikosteroidų terapija dažniausiai lemia neutrofiliją, tačiau fiksuojama ir monocitozė, dėl streso hormonų poveikio didesni kiekiai monocitų cirkuluoja periferijoje [22]. Su monocitoze siejami ir tokie vaistai kaip antitumocitų globulinai, granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (angl. *Granulocyte Colony Stimulating Factor*, G-CSF), ziprasidonas, kiti steroidiniai vaistai. Radiacinė terapija, citokinių terapija taip pat siejami su monocitoze. Praeinanti monocitozė neretai pasireiškia po chemoterapijos ciklų, organizmui atsigaunant po mielosupresijos [23].

1.2.4. Jungiamojo audinio ligos. Lėtinio uždegimo fone besivystančios jungiamojo audinio ligos, tokios kaip sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, temporalinis arteritas, miozitas, mazginis poliarteritas, sarkoidozė, taip pat gali lemti monocitozė. Į uždegimo šaltinį pritraukiami monocitai, o tai skatina suaktyvėjusią monocitų gamybą ir didesnį jų kiekį periferiniame kraujyje. Vis dėlto svarbu pabrėžti, kad jungiamojo audinio ligos gali sukelti ne tik monocitozė, bet ir monocitopeniją. Dėl šios priežasties BHT duomenis reikėtų vertinti kompleksškai, derinant su individualiais klinikiniais simptomais ir požymiais bei su kitų laboratorinių ar instrumentinių tyrimų duomenimis. Pavyzdžiui, sarkoidozė – tai lėtinė idiopatinė uždegiminė jungiamojo audinio liga, kuri pasireiškia granulomų formavimu įvairiuose organuose, dažniausiai plaučiuose, tačiau granulomų gali būti randama ir odoje, akyse, sąnariuose, širdyje, centrinėje nervų sistemoje ir kitur. Liga dažniausiai diagnozuojama jauniems suaugusiesiems. Monocitų kiekio pokyčiai sergant sarkoidoze gali padėti įvertinti ligos aktyvumą, kadangi jie prisideda prie uždegiminio proceso ir granulomų formavimosi [24]. Jungiamojo audinio ligas, iš jų ir sarkoidozę, gali padėti įtarti būdingi klinikiniai požymiai, radiologiniai tyrimai, o diagnozei patvirtinti praverčia histopatologinis pažeistų audinių ištyrimas [25].

1.2.5. Infekcijos

1.2.5.1. Įvairios bakterinės infekcijos gali daryti įtaką monocitų kiekiui kraujyje [26]. Tokios infekcijos, kaip leptospirozė, listeriozė, neretai siejamos su monocitoze. Lėtinės bakterinės infekcijos, pavyzdžiui, tuberkuliozė, sifilis, visceralinė leishmaniozė, bruceliozė, malarija, riketsijozė, sukelia ilgalaikę persistuojančią monocitozė. Aktyvia tuberkulioze sergantiems pacientams būdingas padidėjęs monocitų ir limfocitų santykis, didesni klasikinių CD14⁺/CD16⁻ ir tarpinių CD14⁺/CD16⁺ monocitų kiekiai [27]. Bakterinėms infekcijoms diagnozuoti svarbus klinikinis ligos įtarimas, epidemiologiniai duomenys, padeda ir serologiniai testai. Nors šiais atvejais monocitozė dažnai būna tik

nespecifinis laboratorinis BHT radinys, modernių hematologinių analizatorių BHT rezultatuose pateikiamas MDV rodiklis gali būti naudingas ankstyvai sepsio diagnostikai. Įrodyta, kad pacientams, kurių MDV >20 %, buvo dažniau nustatomas sepsis. Taip pat diagnostines galimybes reikšmingai gerina MDV rodiklio derimas su leukocitų skaičiumi, neutrofilų ir limfocitų bei trombocitų ir limfocitų santykiais [4].

1.2.5.2. Virusinės infekcijos, ypač tokios kvėpavimo takų infekcijos kaip gripas, gali lemti periferinio kraujo monocitozė. COVID-19 ligą sukeliantis SARS-CoV-2 virusas siejamas su uždegiminio monocitų potipio kiekio padidėjimu, disfunkcinių monocitų atsiradimu, būdingi morfologiškai didesni nei įprasta monocitai [28]. Dėl šių monocitų tūrio pakitimų gali didėti MDV rodiklio vertės ir, literatūros duomenimis, MDV padidėjimas gali leisti įtarti COVID-19 ligą ir prognozuoti nepalankią jos baigtį pacientams [4]. Kiti virusai, siejami su monocitoze, yra *Varicella zoster*, citomegalo virusas, denggės (*dengue*) virusas. Aktyvi citomegalo viruso replikacija koreliuoja su monocitų kiekio padidėjimu [29]. Esant būdingai klinikai ir ligos įtarimui, virusinių infekcijų diagnostikai galima pasitelkti serologinius ir molekulinis tyrimus, nustatyti virusų antigenus.

1.2.6. Gastrointestinės ligos – gastrointestinę sistemą pažeidžiančios tokios ligos, kaip opinis kolitas ar alkoholinė kepenų liga, taip pat gali lemti monocitų kiekio padidėjimą periferiniame kraujyje. Opinis kolitas yra lėtinė autoimuninė uždegiminė žarnyno liga, kuri siejama su monocitų kiekio kraujyje padidėjimu – šiuo atveju monocitozė yra stipraus uždegimo ir sunkios ligos biožymuo [30]. Jeigu monocitozė randama kartu su ligai būdingais simptomais, diagnozę galima patvirtinti storosios žarnos endoskopija ir biopsija [31]. Esant alkoholinei kepenų ligai, kepenų cirozei su ascitu, monocitai aktyvuoja gaminti naviko nekrozės faktorių alfa (angl. *Tumour Necrosis Factor-alpha*, TNFα), dėl to periferiniame kraujyje gali padidėti jų kiekis [32]. Nors šiuo atveju monocitozė nebūtų aktuali diagnostikai, monocitų ir jų tipų kiekio pokyčiai gali padėti įvertinti kepenų cirozės sunkumą ir tikėtiną mirštamumą [33].

1.2.7. Kai kurios imuninės sistemos ligos gali lemti reakcinės monocitozės išsivystymą. Pavyzdžiui, neretai monocitozė pasitaiko sergant imunine trombocitopenine purpura (gali siekti 80 % pacientų) ar Kavasakio (Kawasaki) liga dėl tikėtino monocitų dalyvavimo ligų patogenezėje [34, 35].

1.2.8. Kitos stresinės būklės – stresinių būklių metu periferiniame kraujyje gali padaugėti monocitų. Šiuo atveju vertinant pacientą svarbu atkreipti dėmesį į bendrą jo būklę, turint omenyje, kad BHT rodikliai pamažu turėtų grįžti į pamatinių biologinių verčių ribas pasibaigus stresinio veiksnio poveikiui. Pavyzdžiui, fizinis išsekimas, sukeltas per didelio fizinio krūvio, gali lemti monocitų kiekio periferiniame kraujyje padidėjimą, tačiau bėgant laikui ši būklė praeina. Esant miokardo infarktui monocitų kiekis taip pat gali išaugti, nes monocitai reikalingi pažeisto miokardo audinio gijimui pagreitininti [36]. Būklė po splenektomijos yra stresinė organizmo būklė, dėl kurios gali atsirasti monocitozė [37]. Taip pat pacientui gavus citotoksinę chemoterapiją ir regeneruojant kaulų čiulpams gali būti fiksuojama

praeinanti monocitozė. Nėštumo metu didėja monocitų kiekiai organizme, tačiau jeigu jie itin dideli, galima įtarti preeklampsiją ar gestacinę hipertenziją [38]. Didžiosios depresijos epizodai siejami su leukocitoze, monocitoze, neutrofilija [39]. Monocitų kiekiai gali didėti ir po terminio sužalojimo ar sepsio dėl suaktyvėjusios monocitopoezės [40].

2. MONOCITOPENIJA

2.1. Įgimta monocitopenija

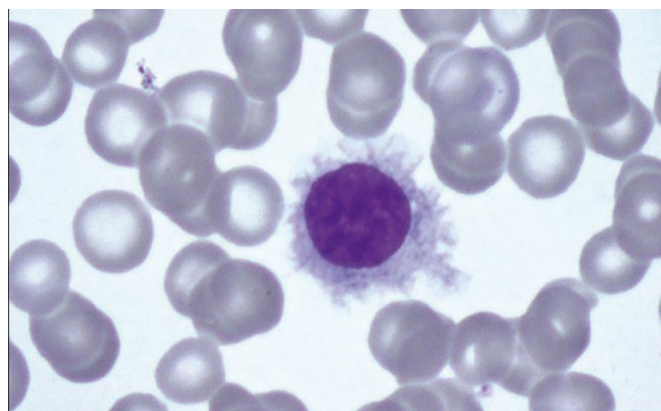
2.1.1. MonoMAC sindromas – tai imunodeficitas sindromas, apibūrinamas sumažėjusiu ar išnykusiu monocitų, NK ląstelių, B limfocitų ar dendritinių ląstelių kiekiu. Sindromas gali kilti sporadiškai arba būti paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, jo išsivystymas siejamas su hemopoezinių kamieninių ląstelių reguliatoriaus *GATA2* patogeniniais variantais. Heterozigotiniai *GATA2* patogeniniai variantai gali lemti šeiminį mielodisplazinį sindromą ar ūminę mieloidinę leukemiją, taip pat Embergerio sindromą – detali šeiminė anamnezė padėtų išsiaiškinti šias ligas šeimoje ir įtarti ligą. Pacientai, turintys MonoMAC sindromą, dažniau serga infekcijomis, nulemtomis tokių oportunistinių sukėlėjų, kaip *Mycobacterium avium* komplekso mikobakterijos ir kitos ne tuberkuliozės mikobakterijos, oportunistiniai grybeliai, virusai (iš jų ir žmogaus papilomos virusas). Įtariant šį sindromą, be BHT, yra naudingas kaulų čiulpų mikroskopinis tyrimas – kaulų čiulpuose būna mažai ląstelių, matoma didelė fibrozė, atipiniai megakariocitai, daugialinijinė displazija, neaptinkama B limfocitų ir NK ląstelių pirmtakų. Tėkmės citometrija taip pat gali padėti tiksliau įvertinti B limfocitų ir NK ląstelių stoką. Tyrimai dėl ne tuberkuliozės bakterijų sukeltų infekcijų naujos kartos sekoskaitos būdu gali padėti įtarti ligą [41]. Genetiniai tyrimai dėl *GATA2* patogeninių variantų svarbūs diagnozei patvirtinti [41].

2.2. Įgyta monocitopenija

2.2.1. Aplazinė anemija. Kaip ir kitų kraujo ląstelių, monocitų kiekis taip pat gali sumažėti sergant aplazine anemija, kurios metu pasireiškia pancitopenija, kadangi sutrinka kraujodaros ląstelių brendimas [42]. Diagnozuojant šią ligą svarbi ir kaulų čiulpų biopsija, o bioptatuose turėtų būti matomas sunykęs normalus kaulų čiulpų audinys, turintis mažai kraujodaros ląstelių – jas pakeičia riebalų ląstelės ir fibrozinis audinys. Diagnozei patvirtinti kartu gali būti atliekama CKT, retikulocitų kiekio vertinimas, krešėjimo tyrimai, biocheminiai tyrimai [43].

2.2.2. Plaukuotųjų ląstelių leukemija. Ši reta lėtinė limfoproliferacinė B limfocitų vėžinė liga pasireiškia monocitopenija, neutropenija, net pancitopenija ir splenomegalija, dažniausiai vidutinio amžiaus vyrams. Monocitų kiekiai sergant šia liga paprastai būna labai sumažėję, nors BHT tyrimo metu rečiau gali būti nustatoma ir leukocitozė dėl sparčios plaukuotųjų ląstelių proliferacijos. Dėl monocitopenijos sergant šia liga sutrinka granulomų formavimasis, kas lemia didesnę infekcinių granulomatozinių ligų išsivystymo riziką, pavyzdžiui, tuberkuliozės, atipinių

mikobakterijų sukeltų ligų, histoplazmozės bei kitų grybelių sukeltų ligų. Leukemijos metu pasireiškianti neutropenija taip pat didina gretutinių infekcinių ligų riziką. Plaukuotųjų ląstelių leukemija gali lemti ir kaulų čiulpų fibrozę, dėl kurios kaulų čiulpų aspiracija dažnai būna nesėkminga. Atliekant CKT galima aptikti plaukuotąsias ląsteles, kurios pasižymi išskirtine morfologija, kaip vaizduojama 3 paveiksle [44]. Leukeminės ląstelės turi ryškių kontūrų ovalų ar apvalų branduolį ir citoplazmą dantytu krašteliu, su plaukeliais primenančiomis išaugomis [45]. Diagnostikai pravarti ir tėkmės citometrija, kuri padeda atpažinti leukemines ląsteles.



3 pav. Plaukuotoji ląstelė, būdinga plaukuotųjų ląstelių leukemijai

Fig. 3. Hairy cell characteristic of hairy cell leukemia

2.2.3. Lėtinė limfocitinė leukemija. Šiai ligai būdingi labai dideli limfocitų kiekiai periferiniame kraujyje. Ligos metu gali būti įvairių kraujo ląstelių kiekio pokyčių, iš jų ir monocitopenija. Cirkuliuojančių kraujyje monocitų kiekiai galimai mažėja dėl jų migravimo į limfoidinius organus ir virstimo makrofagais, kurie vėliau reguliuoja vėžinių ląstelių išgyvenamumą ir atsparumą vaistams [46]. Be būdingų BHT duomenų, lėtinę limfocitinę leukemiją gali padėti diagnozuoti ir CKT – randami Gumprechto šešėliai (angl. *Smudge Cells*), tai yra dėl sumažėjusio mechaninio atsparumo tepinėlio darymo metu suirę limfocitai (matomi 4 paveiksle) [47]. Ligai patvirtinti taip pat naudojamas periferinių kraujo limfocitų imunofenotipavimas tėkmės citometrijos būdu.



4 pav. Gumprechto šešėlis

Fig. 4. Smudge cell

2.2.4. Ciklinė neutropenija. Tai reta hematologinė būklė, siejama su ciklišku neutrofilų kiekiu kitimu organizme ir periodiškai, vidutiniškai kas 21 dieną, pasireiškiančia neutropenija. Ciklinė neutropenija siejama ir su protarpine monocitopenija, tačiau gali kisti ir kitų kraujo ląstelių kiekiai. Esant neutropenijai pacientas yra imlesnis kvėpavimo sistemos infekcijoms, pasireiškia karščiavimas, atsiranda burnos gleivinės opų, kitų oportunistinių infekcijų simptomų. Vis dėlto sunkios infekcijos tokiems pacientams yra retos ir dažniausiai efektyviai gydomos antibiotikais. Esant neutropenijai BHT ir CKT gali rodyti ryškiai sumažėjusius neutrofilų kiekius, taip pat suaugusiesiems, esant įgytai ciklinei neutropenijai, CKT gali būti matomi dideli grūdėti limfocitai. Siekiant diagnozuoti šią būklę svarbu atkreipti dėmesį į simptomų ir hematologinių rodiklių pokyčių cikliškumą, papildomais tyrimais atmesti kitus imunodeficito sindromus. Genetiniai DNR tyrimai taip pat gali patvirtinti šią būklę [48].

2.2.5. Jungiamojo audinio ligos – reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė. Reumatoidinis artritas yra lėtinė sisteminė uždegiminė autoimuninė liga, kuomet sąnariai yra veikiami uždegiminio proceso, vystosi sinovijos hiperplazija, vyksta sąnario kremzlės ir aplinkinio kaulo destrukcija. Dėl chemotaksinių veiksnių ir adhezinių molekulių sąveikos, be kitų autoimuninių ląstelių, į sinoviją pritraukiami monocitai. Šie monocitai patys gamina uždegimui palankius citokinus, virsta specifiniais uždegimą palaikančiais monocitų subtipais arba diferencijuojasi į makrofagus. Dėl sąnariuose besivystančio uždegimo iš cirkuliacijos pritraukiama nemažai monocitų, kas lemia monocitopeniją periferiniame kraujyje [49]. Tipiškai reumatoidinis artritas pasireiškia simetrišku periferinių sąnarių patinimu, jautrumu, skausmingumu, rytiniu sąstingiu, gali atsirasti reumatoidinių mazgelių. Ši liga pirmiausia paveikia smulkesnius pirštų sąnarius. BHT, be galimos monocitopenijos, nustatoma anemija, trombocitozė, rečiau neutropenija, o biocheminiais tyrimais aktyvios stadijos metu gali būti aptinkamas C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijos ir eritrocitų nusėdimo greičio (ENG) padidėjimas. Įtariant reumatoidinį artritą labai svarbu atlikti serologinius tyrimus ieškant reumatoidinio faktoriaus ir antikūnų prieš ciklinį citrulinintą peptidą. Taip pat gali būti atliekamas ir sinovinio skysčio tyrimas – esant reumatoidiniam artritui būdingi didesni leukocitų, ypač neutrofilų, kiekiai [50].

2.2.6. Tam tikros infekcijos. Monocitai, infekuoti žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV), greičiau migruoja į audinius ir juose pavirsta makrofagais, dėl ko monocitų kiekis ŽIV infekuotų asmenų periferiniame kraujyje gali būti mažesnis nei biologinių verčių intervalo riba [51]. Infekcijos, sukeltos Epšteino–Bar viruso, adenoviruso, taip pat

miliarinė tuberkuliozė irgi gali sukelti būkles, pasireiškiančias monocitopenija [52].

2.2.7. Vaistai. Gydymas gliukokortikoidais gali lemti monocitopeniją, indukuodamas prouždegiminių monocitų apoptozę [53]. Gydymas alfa interferonu ar imunoglobulinų terapija taip pat gali sumažinti monocitų kiekį periferiniame kraujyje, sutrikdydami imuninius mechanizmus [54, 55]. Monocitopenija gali pasireikšti ir po chemoterapijos – šiuo atveju ankstyva monocitopenija yra neutropenijos rizikos veiksnys, kuris rodo, kad neutropenija gali pasireikšti vidutiniškai po 3 dienų po monocitų kiekio periferiniame kraujyje sumažėjimo [56]. Svarbu nuodugniai išsiaiškinti paciento vartojamus vaistus ir atmesti galimus jų šalutinius poveikius.

2.2.8. Hemodializė. Ji gali lemti žymų praeinančių monocitų kiekio sumažėjimą procedūros metu. Pasibaigus hemodializei, monocitų kiekiai sugrįžta į paminio intervalo ribas praėjus kelioms valandoms po procedūros. Šiuo atveju, siekiant tikslesnių duomenų, reikėtų atkreipti dėmesį į kraujo paėmimo laiką, vengiant imti kraujo iš karto po hemodializės procedūros. Literatūros duomenimis, ryški monocitopenija būna tik apie pusvalandį po procedūros, tačiau ilgiau išlieka pokyčiai tarp skirtingų monocitų potipių kiekių. Klasikinio potipio monocitų kiekiai atsistato greičiau negu kitų potipių [57].

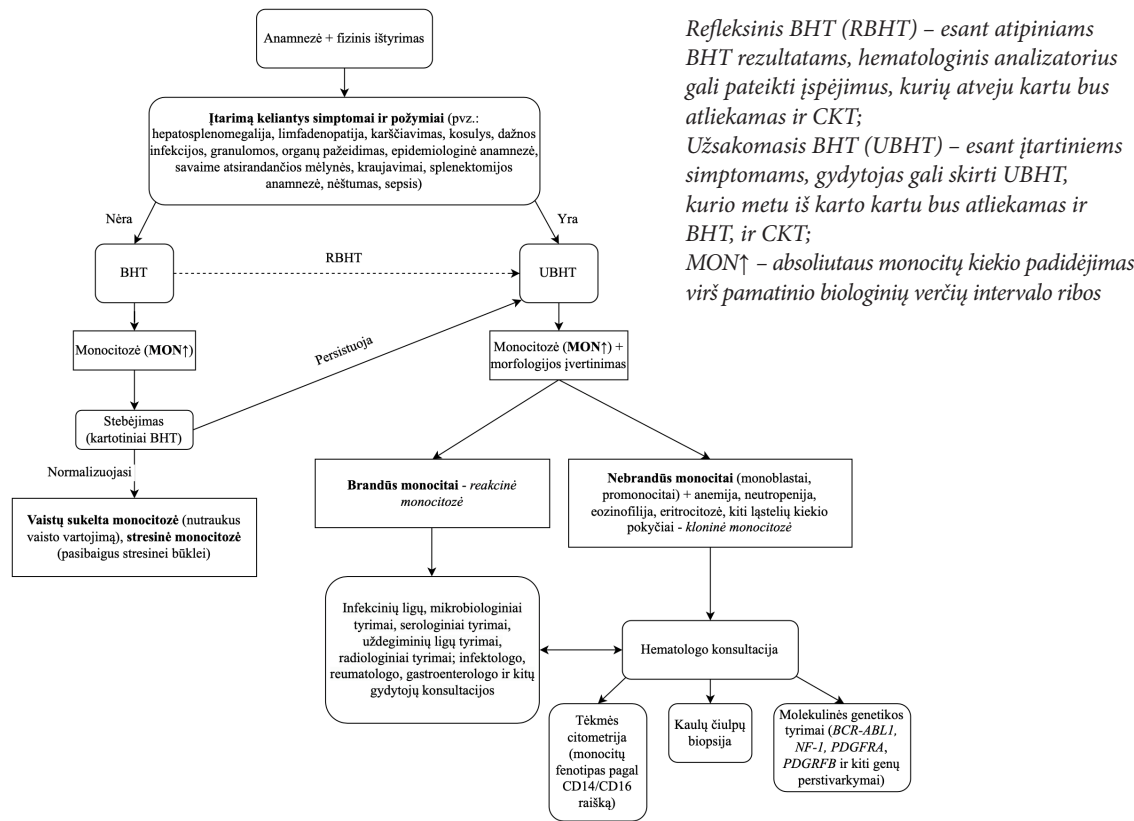
2.2.9. Sunkus terminis sužalojimas. Jis taip pat siejamas su monocitų kiekio sumažėjimu. Dėl padidėjusio makrofagų poreikio termiškai pažeistose odos ar gleivinių vietose monocitai pritraukiami į audinius, kur aktyviai diferencijuojasi į makrofagus – tokia migracija, tikėtina, sumažina monocitų kiekius periferiniame kraujyje [58].

2.2.10. Radiacinė terapija. Radiacija skatina monocitų pritraukimą į naviko mikroaplinką, kur jie diferencijuojasi į imunosupresines ląsteles [59, 60]. Taip gali būti mažinamas ir monocitų kiekis periferiniame kraujyje. Todėl vertinant BHT monocitų kiekį pokyčius svarbu atsižvelgti į taikytas diagnostikos ar gydymo procedūras.

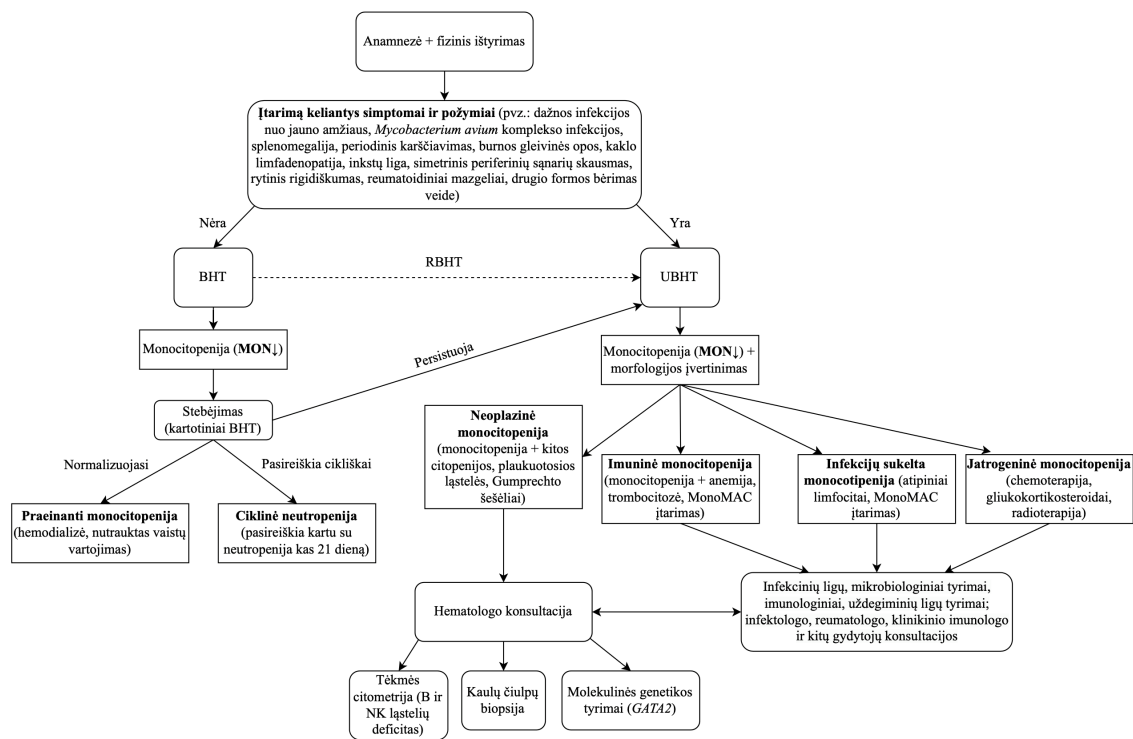
IŠVADOS

Bendras hematologinis tyrimas yra svarbus, bet ne vienintelis įrankis diagnozuojant ligas ar būkles, sukeliančias monocitų kiekio pokyčius. Radus pokyčius BHT, svarbus paciento siuntimas atlikti kitų reikiamų tyrimų ar konsultuoti specialistams, priklausomai nuo anamnezės, klinikinio ištyrimo ir jau atliktų tyrimų rezultatų. Reikia atsiminti ir paskirti tyrimus, kurie teiktų reikiamą informaciją ir būtų pakankamai ekonomiški, o ne telkti dėmesį į brangias technologijas, kurių įprastai naudoti neapsimoka.

Remiantis literatūros analizės duomenimis, sudaryti bei 5 ir 6 paveiksluose pateikti diagnostikos algoritmai, naudingi gydytojui BHT atradus monocitozę ir monocitopeniją.



5 pav. Diagnostikos algoritmas bendruoju hematologiniu tyrimu nustatius monocitozę
Fig 5. Diagnostic algorithm when monocytosis is detected in the complete blood count



MON↓ – absoliutaus monocitų kiekio sumažėjimas žemiau pamatinio biologinių verčių intervalo ribos

6 pav. Diagnostikos algoritmas bendruoju hematologiniu tyrimu nustatius monocitopeniją
Fig 6. Diagnostic algorithm when monocytopenia is detected in the complete blood count

Gauta: 2025 02 03 Priimta: 2025-05-13

Summary

INTERPRETATION OF CHANGES IN LEUKOCYTE PARAMETERS IN COMPLETE BLOOD COUNT: MONOCYTOSIS AND MONOCYTOPENIA

Gabrielė Jonauskaitė, Benas Matuzevičius, Rėda Matuzevičienė

Introduction. The complete blood count (CBC) is an essential diagnostic tool for every physician. Monocytes are important peripheral blood immune system cells – they are innate immunity leukocytes that, upon reaching tissues, transform into macrophages, which actively participate in various inflammatory reactions. The monocyte count in the blood can increase as the demand for macrophages in tissues increases. Additionally, monocytes in peripheral blood can function as phagocytes or differentiate into dendritic cells. Effective interpretation of changes in the number of these cells can help suspect a specific condition, assess its course, differentiate it from others, and thus significantly facilitate diagnosis. Knowledge of the etiological causes of monocytosis and monocytopenia and adherence to diagnostic algorithms can lead to smoother diagnostic and treatment processes.

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

Methods. A literature review was conducted using several databases, including PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, and other reliable sources, employing free-text search with relevant keywords. 60 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 monocytosis or monocytopenia in complete blood count can assist primary care physicians in appropriately responding to each condition that alters the monocyte 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, monocytosis, monocytopenia, algorithm.

LITERATŪRA

1. Espinoza VE, Emmady PD. Histology, Monocytes. StatPearls [Internet]. 2023 Apr 24 [cited 2024 Feb 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557618/>
2. Sanmarco LM, Eberhardt N, Ponce NE, Cano RC, Bonacci G, Aoki MP. New insights into the immunobiology of mononuclear phagocytic cells and their relevance to the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Front Immunol* 2018 Jan 9; 8(JAN).
3. Williams Hematology, 10e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2024 Jan 30]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2962#252147584>
4. Wu J, Li L, Luo J. Diagnostic and Prognostic Value of Monocyte Distribution Width in Sepsis. *J Inflamm Res* [Internet]. 2022 [cited 2025 Feb 2]; 15: 4107. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9309295/>
5. Mangaonkar AA, Tande AJ, Bekele DI. Differential Diagnosis and Workup of Monocytosis: A Systematic Approach to a Common Hematologic Finding. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Feb 11]; 16(3): 267. Available from: [/pmc/articles/PMC8057007/](https://pmc/articles/PMC8057007/)
6. Osman M, Akkus Z, Jevremovic D, Nguyen PL, Roh D, Al-Kali A, et al. Classification of Monocytes, Promonocytes and Monoblasts Using Deep Neural Network Models: An Area of Unmet Need in Diagnostic Hematopathology. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Feb 24]; 10(11): 2264. Available from: [/pmc/articles/PMC8197234/](https://pmc/articles/PMC8197234/)
7. Li W. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors. *Leukemia* [Internet]. 2022 Oct 16 [cited 2025 Jan 27]; 1–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586208/>
8. Bruserud Ø, Selheim F, Hernandez-Valladares M, Reikvam H. Monocytic Differentiation in Acute Myeloid Leukemia Cells: Diagnostic Criteria, Biological Heterogeneity, Mitochondrial Metabolism, Resistance to and Induction by Targeted Therapies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Jan 16]; 25(12): 6356. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11203697/>
9. Kwon J. Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood Res* [Internet]. 2021 Apr 4 [cited 2024 Feb 24]; 56(Suppl 1):5. Available from: [/pmc/articles/PMC8094002/](https://pmc/articles/PMC8094002/)
10. Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, Bardet V, Itzykson R, Bencheikh L, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2015 Jun 4 [cited 2025 Jan 27]; 125(23): 3618–26. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-01-620781>
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* [Internet]. 2022 Sep 15 [cited 2025 Jan 27]; 140(11): 1200–28. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2022015850>

12. Gupta AK, Meena JP, Chopra A, Tanwar P, Seth R. Juvenile myelomonocytic leukemia-A comprehensive review and recent advances in management. *Am J Blood Res* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 16]; 11(1): 1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8010610/>
13. Dunn WG, Gu M, Quiros P, Mohorianu I, Wiseman DH, Vassiliou GS. Prevalence and Significance of Clonal Monocytosis of Undetermined Significance (CMUS) Amongst 431,531 United Kingdom Biobank Participants. *Blood* [Internet]. 2024 Nov 5 [cited 2025 Jan 27]; 144(Suppl. 1): 4048–4048. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-201387>
14. Mangaonkar AA, Tande AJ, Bekele DI. Differential Diagnosis and Workup of Monocytosis: A Systematic Approach to a Common Hematologic Finding. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Jan 27]; 16(3): 267. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8057007/>
15. Morsia E, Gangat N. Myeloproliferative Neoplasms with Monocytosis. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Jan 27]; 17(1): 46–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34773576/>
16. Barraco D, Cerquozzi S, Gangat N, Patnaik MM, Lasho TL, Finke C, et al. Monocytosis in Polycythemia Vera: Clinical and Molecular Correlates. *American Journal of Hematology* 2017; 92(7): 640–5.
17. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023 Sep 26; 98(9): 1465–87.
18. Hodgkin Lymphoma - Hematology and Oncology - MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2025 Jan 16]. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/lymphomas/hodgkin-lymphoma#Diagnosis_v975481
19. Edwards C V, Hassan H, Yildirim C, Ferri G, Verma KP, Horwitz MEM, et al. Peripheral blood monocyte count is a dynamic prognostic biomarker in multiple myeloma. *Blood Adv* [Internet]. 2023 Feb 28 [cited 2025 Jan 16]; 7(4): 482–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36409606/>
20. Lynch DT, Hall J, Foucar K. How I investigate monocytosis. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Feb 11]; 40(2): 107–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.12776>
21. Zini G. Abnormalities in leukocyte morphology and number. *Blood and Bone Marrow Pathology: Expert Consult*. 2011 Jan 1; 247–61.
22. Niraula A, Godbout JP, Sheridan JF. Corticosterone mobilizes monocytes into circulation and induces endothelial adhesion molecule expression to cause monocyte recruitment to the brain during stress. *Brain Behav Immun* 2017 Nov; 66: e19.
23. Rice L, Jung M. Neutrophilic Leukocytosis, Neutropenia, Monocytosis, and Monocytopenia. *Hematology: Basic Principles and Practice* 2018 Jan 1; 675–81.
24. Lepzien R, Liu S, Czarnewski P, Nie M, Österberg B, Baharom F, et al. Monocytes in sarcoidosis are potent tumour necrosis factor producers and predict disease outcome. *European Respiratory Journal* 2021 Jul; 58(1): 2003468.
25. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med* 2020 Apr 10; 9(4): 1081.
26. Bieber K, Pasquevich KA, Günter M, Grauer M, Pötz O, Schleicher U, et al. The Innate Immune System Favors Emergency Monopoiesis at the Expense of DC Differentiation to Control Bacterial Infections. *Blood* 2014 Dec 6; 124(21): 2722–2722.
27. Hillman H, Khan N, Singhanian A, Dubelko P, Soldevila F, Tippalagama R, et al. Single-cell profiling reveals distinct subsets of CD14+ monocytes drive blood immune signatures of active tuberculosis. *Front Immunol* 2023 Jan 11; 13.
28. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol* 2021 Jan 1; 109(1): 13–22.
29. Zdziarski P, Gamian A. High Monocyte Count Associated with Human Cytomegalovirus Replication In Vivo and Glucocorticoid Therapy May Be a Hallmark of Disease. *Int J Mol Sci* 2022 Aug 24; 23(17): 9595.
30. Anderson A, Cherfane C, Click B, Ramos-Rivers C, Koutroubakis IE, Hashash JG, et al. Monocytosis Is a Biomarker of Severity in Inflammatory Bowel Disease: Analysis of a 6-Year Prospective Natural History Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2022 Jan 5; 28(1): 70–8.
31. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jul; 94(7): 1357–73.
32. Albillos A, Hera A de la, Reyes E, Monserrat J, Muñoz L, Nieto M, et al. Tumour necrosis factor-alpha expression by activated monocytes and altered T-cell homeostasis in ascitic alcoholic cirrhosis: amelioration with norfloxacin. *J Hepatol* 2004 Apr; 40(4): 624–31.
33. Cardoso CC, Matiollo C, Pereira CHJ, Fonseca JS, Alves HEL, da Silva OM, et al. Patterns of dendritic cell and monocyte subsets are associated with disease severity and mortality in liver cirrhosis patients. *Sci Rep* 2021 Mar 15; 11(1): 5923.
34. Akyol Ş, Tüfekçi Ö, Yılmaz Ş, Ören H. Evaluation of paediatric immune thrombocytopenia patients with clinical and laboratory findings: emphasizing the role of monocytosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jan 15]; 33(6): 315–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35834725/>
35. Matsubara T, Ichihama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2025 Jan 15]; 141(3): 381. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1809464/>
36. Dutta P, Nahrendorf M. Monocytes in Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015 May; 35(5): 1066–70.
37. Mangaonkar AA, Tande AJ, Bekele DI. Differential Diagnosis and Workup of Monocytosis: A Systematic Approach to a Common Hematologic Finding.

Curr Hematol Malig Rep [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Aug 20]; 16(3): 267. Available from: [/pmc/articles/PMC8057007/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8057007/)

38. Castleman JS, Lip GYH, Shantsila E. Monocytes are increased in pregnancy after gestational hypertensive disease. *Scientific Reports* [Internet]. 2022 Jun 20 [cited 2025 Jan 15]; 12(1): 1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-13606-2>

39. Foley ÉM, Parkinson JT, Mitchell RE, Turner L, Khandaker GM. Peripheral blood cellular immunophenotype in depression: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2022 Dec 28 [cited 2025 Jan 15]; 28(3): 1004–19. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01919-7>

40. Santangelo S, Gamelli RL, Shankar R. Myeloid Commitment Shifts Toward Monocytopoiesis After Thermal Injury and Sepsis. *Ann Surg* [Internet]. 2001 [cited 2025 Jan 15]; 233(1): 97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1421160/>

41. Camargo JF, Lobo SA, Hsu AP, Zerbe CS, Wormser GP, Holland SM. MonoMAC Syndrome in a Patient With a GATA2 Mutation: Case Report and Review of the Literature. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2025 Jan 15]; 57(5): 697. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3739466/>

42. Moore CA, Krishnan K. Aplastic Anemia. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jul 18 [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534212/>

43. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2017 Nov 11 [cited 2023 Mar 12]; 18(12): 70. Available from: [/pmc/articles/PMC5804354/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5804354/)

44. Johnson AE, Raju AR, Jacob A, Hildebrandt GC. Case report: A case of classic hairy cell leukemia with CNS involvement treated with vemurafenib. *Front Oncol* 2023 Jan 12; 12: 1100577.

45. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood* [Internet]. 2010 Jan 7 [cited 2024 Feb 11]; 115(1): 21–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-06-195370>

46. Friedman DR, Sibley AB, Owzar K, Chaffee KG, Slager S, Kay NE, et al. Relationship of blood monocytes with chronic lymphocytic leukemia aggressiveness and outcomes: a multi-institutional study. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Feb 11]; 91(7): 687. Available from: [/pmc/articles/PMC5137369/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5137369/)

47. Smudge Cells • The Blood Project [Internet]. [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.thebloodproject.com/smudge-cell/>

48. Zergham AS, Acharya U, Mukkamalla SKR. Cyclic Neutropenia. *StatPearls* [Internet]. 2023 May 22 [cited 2024 Feb 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557396/>

49. Rana AK, Li Y, Dang Q, Yang F. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis. *Int Immunopharmacol* 2018 Dec 1; 65: 348–59.

50. Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, Al-Dhahir MA. Rheumatoid Arthritis. *Rosen and Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult: Fifth Edition* [Internet]. 2023 May 25 [cited 2024 Feb 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/>

51. Knudsen AD, Bouazzi R, Afzal S, Gelpi M, Benfield T, Høgh J, et al. Monocyte count and soluble markers of monocyte activation in people living with HIV and uninfected controls. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Feb 11]; 22(1): 1–9. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07450-y>

52. Monocytopenia - Hematology and Oncology – MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2024 Feb 11]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukopenias/monocytopenia>

53. Achuthan A, Aslam ASM, Nguyen Q, Lam PY, Fleetwood AJ, Frye AT, et al. Glucocorticoids promote apoptosis of proinflammatory monocytes by inhibiting ERK activity. *Cell Death & Disease* [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2025 Jan 15]; 9(3): 1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0332-4>

54. Dourmishev LA, Guleva DV, Miteva LG. Intravenous Immunoglobulins: Mode of Action and Indications in Autoimmune and Inflammatory Dermatoses. *Int J Inflamm* [Internet]. 2016 [cited 2025 Jan 15]; 2016: 3523057. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4739470/>

55. Uchiyama S, Keller N, Schlaepfer E, Grube C, Schupbach RA, Speck RF, et al. Interferon α-Enhanced Clearance of Group A Streptococcus Despite Neutropenia. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 Jul 15 [cited 2025 Jan 15]; 214(2): 321–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw157>

56. Cassidy T, Humphries AR, Craig M, Mackey MC. Characterizing Chemotherapy-Induced Neutropenia and Monocytopenia Through Mathematical Modelling. *Bull Math Biol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Feb 11]; 82(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737602/>

57. Nockher WA, Wiemer J, Scherberich JE. Haemodialysis monocytopenia: differential sequestration kinetics of CD14+CD16+ and CD14++ blood monocyte subsets. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2001 [cited 2025 Jan 15]; 123(1): 49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1905970/>

58. Penatzer JA, Srinivas S, Thakkar RK. The role of macrophages in thermal injury. *Int J Burns Trauma* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 11]; 12(1): 1. Available from: [/pmc/articles/PMC8918762/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8918762/)

59. Kang JH, Woo JK, Jang YS, Oh SH. Radiation Potentiates Monocyte Infiltration into Tumors by NINJURIN1 Expression in Endothelial Cells. *Cells* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2024 Feb 11]; 9(5). Available from: [/pmc/articles/PMC7291157/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7291157/)

60. Tadepalli S, Clements DR, Saravanan S, Hornero RA, Lüdtkke A, Blackmore B, et al. Rapid recruitment and IFN- γ -mediated activation of monocytes dictate focal radiotherapy efficacy. *Sci Immunol* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Feb 11]; 8(84). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.add7446>