

*ANETA PRZYBIŃSKA

Autoimmunologiczna neutropenia u dzieci

Autoimmune neutropenia of infancy

Oddział Pediatrii, Szpital św. Anny w Piasecznie

Ordynator Oddziału: lek. Anna Wolniewicz

Summary

Neutrophils play a significant role in immune response to bacteria. Mean normal neutrophil count lies in the range between $1.5-7.4 \times 10^9/L$ and is age-dependent. Depending on the condition of the organism the neutrophil count can change. Neutropenia is a state defined as neutrophil count below $1.5 \times 10^9/L$. It can be classified as mild, moderate or severe. Neutropenia can be either congenital or acquired. The most common form of neutropenia is autoimmune neutropenia (AIN).

Keywords

neutropenia, children, autoimmune neutropenia

WSTĘP

Neutropenią nazywamy obniżenie bezwzględnej liczby neutrofilów poniżej $1500/\mu l$. Neutropenia przewlekła to stan trwający powyżej 6 miesięcy. Wyróżniamy:

- neutropenię łagodną – liczba neutrofilów w granicach $1500-1000/\mu l$,
- neutropenię umiarkowaną – liczba neutrofilów w granicach $1000-500/\mu l$,
- neutropenię ciężką – liczba neutrofilów poniżej $500/\mu l$.

Prawidłowa liczba granulocytów jest różna w zależności od wieku:

- noworodki $> 6000/\mu l$,
- do 1. roku życia $> 1000/\mu l$,
- 1.-8. rok życia $> 1500/\mu l$,
- powyżej 8. roku życia $> 1800/\mu l$.

Rozróżnia się neutropenie wrodzone oraz nabyte (1, 2).

NEUTROPENIE WRODZONE

Do neutropenii wrodzonych zalicza się:

- zespół Kostmanna – rzadka choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie (mutacja genu HAX1), postać ciężkiej wrodzonej neutropenii objawiającej się już w okresie noworodkowym,

- zespół Shwachmana-Diamonda – choroba związana z mutacją genu SBDS, dziedziczona autosomalnie recesywnie, najczęściej o łagodnym przebiegu, z towarzyszącą niewydolnością egzokrynną trzustki, dysplazją przynasad kości, niskorosłością, częstymi zakażeniami układu oddechowego i większą predyspozycją do nowotworów układu krwiotwórczego,
- neutropenia cykliczna – związana z mutacją w genie ELANE. Epizody granulocytopenii (poniżej $200/\mu l$) pojawiają się co 21 dni, po nich następuje wzrost liczby granulocytów. Kliniczne objawy występują głównie we wczesnym dzieciństwie i ustępują z wiekiem. Rzadko występują ciężkie zakażenia,
- neutropenie towarzyszące pierwotnym niedoborom odporności (zespół hiper IgM typu I i III, agammaglobulinemia Brutona, zespół Chediaka-Higashiego, pospolity zmienny niedobór odporności CVID, autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny ALPS, ciężki złożony niedobór odporności SCID),
- neutropenie współistniejące z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi (glikogenoza typu 1b, kwasica metylomalonylowa),

- neutropenie w zespołach niewydolności szpiku (niedokrwistość Fanconiego, dyskeratoza wrodzona).

Wrodzoną neutropenię zwykle podejrzewać możemy w pierwszym półroczu życia. Charakterystycznymi objawami są: zapalenia przyzębia, owrzodzenia śluzówki jamy ustnej i okolicy odbytu, ciężkie zapalenia płuc, ropnie i zakażenia tkanki podskórnej. Do zakażenia najczęściej dochodzi endogenną florą bakteryjną pacjenta. Nie ma zwiększonej podatności na zakażenia wirusowe, grzybicze czy pasożytnicze (1-3).

NEUTROPENIE NABYTE

Do neutropenii nabytych należą:

- neutropenie w przebiegu chorób rozrostowych szpiku,
- neutropenie w przebiegu schorzeń autoimmunologicznych (pierwotna autoimmunizacyjna neutropenia (AIN), toczeń rumieniowaty układowy, przewlekłe młodzieńcze zapalenie stawów, zespół Evansa),
- neutropenie śródinfekcyjne,
- neutropenie polekowe,
- neutropenie przy przewlekłym niedożywieniu,
- neutropenia w przebiegu niedoborów witaminy B₁₂ i kwasu foliowego (1, 2).

Neutropenia nabyta łagodna, do której dochodzi w przebiegu różnych zakażeń (wirusem EBV, RSV, grypy, zapalenia wątroby, opryszczki ludzkiej), po szczepieniach przeciwko chorobom wysypkowym, jest spowodowana przejściowym zahamowaniem czynności szpiku. Neutropenia najczęściej występuje w ciągu pierwszych dni i może utrzymywać się przez 3-8 dni. Nabyta neutropenia może też być spowodowana zakażeniami bakteryjnymi, np. gruźlicą, dudem brzuszynym. Wiele leków może wykazywać depresyjne działanie na szpik (5).

PIERWOTNA AUTOIMMUNIZACYJNA NEUTROPENIA

Autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt (ang. *autoimmune neutropenia of infancy* – AIN) określana była dawniej jako przewlekła łagodna neutropenia (ang. *chronic benign neutropenia*). Przyczyną choroby najprawdopodobniej są przeciwciała krzyżowo-reagujące, powstające w mechanizmie mimikry polegającym na indukowaniu przez struktury chemiczne patogenów przeciwciał reagujących również z antygenami gospodarza. Przeciwciała takie mogą powstawać zwłaszcza w przebiegu zakażeń wirusowych.

Przeciwciała przeciwgranulocytarne obecne u chorych z AIN należą głównie do klasy IgG i skierowane są przeciw antygenom granulocytów HNA1 lub HNA2. Mimo stosowania nowoczesnych technik badawczych wykrycie tych przeciwciał jest trudne, ponieważ tworzą one kompleksy z antygenami błony komórkowej neurocytów i szybko wnikają do wnętrza komórki i cytoplazmy. Podstawą rozpoznania AIN jest wykrycie przeciwciał przeciwgranulocytarnych, ale ich brak w surowicy nie wyklucza neutropenii. Choroba ta wymaga różnicowania z chorobami rozrostowymi szpiku. Zwłaszcza w sytuacji współistnienia niedokrwistości oraz małopłytko-

wości wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku jest niezbędne. W USA częstość występowania AIN wynosi ok. 1:100 000, choroba ta jest uważana za najczęstszą przyczynę przewlekłej neutropenii u dzieci poniżej 4. roku życia. AIN zwykle rozpoznawana jest pomiędzy 5. miesiącem a 5. rokiem życia. Postać ta ma łagodny przebieg. Ryzyko poważnych infekcji bakteryjnych jest niewielkie. W związku z fizjologiczną limfocytosą u dzieci poniżej 4. roku życia leukopenia w przebiegu AIN występuje rzadko. U niektórych dzieci obserwowana jest monocytopenia, rzadziej eozynofilia.

Objawy AIN najczęściej ustępują po 6-60 miesiącach (średnio po 17 miesiącach). Około 5% dzieci nie uzyskuje prawidłowej liczby neutrocytów przed ukończeniem 4. roku życia. Podstawą rozpoznania AIN jest wykrycie obecności przeciwciał przeciwgranulocytarnych w surowicy chorego dziecka. Najczęstsze infekcje w przebiegu AIN to: nawracające zapalenia ucha środkowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, bakteryjne zapalenia węzłów chłonnych, ropnie podskórne, zakażenia układu moczowego i pokarmowego. Zapalenia dziąseł z reguły nie stwierdza się u niemowląt. W AIN nie występują ciężkie zakażenia, takie jak: posocznice, bakteryjne zapalenie płuc, ropnie okołoodbytnicze czy warg sromowych, charakterystyczne dla wrodzonych neutropenii. Występowanie ciężkich infekcji u dzieci z AIN należy do rzadkości. Za łagodny przebieg infekcji jest odpowiedzialny szpik, który pod wpływem zakażenia uwalnia większą liczbę granulocytów, zwykle wystarczającą do opanowania zakażenia.

W większości przypadków ma ona przebieg bezobjawowy i samoistnie ustępuje, najczęściej jest zjawiskiem samoograniczającym się i nie wymaga leczenia (1, 2, 4).

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W TRAKCIE AIN

Kontrola morfologii przy występowaniu objawów towarzyszących ciężkim zakażeniom bakteryjnym (długo utrzymująca się gorączka powyżej 39°C, nawracające zakażenia, zapalenie płuc, układu moczowego, pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego).

Przy braku w wywiadzie ciężkich zakażeń wskazane jest przez pół roku kontrolowanie morfologii krwi obwodowej. Przy nadal utrzymującej się neutropenii wskazane jest wykonanie badania na obecność przeciwciał antyneutrofilowych, a w dalszej kolejności należy rozważyć biopsję szpiku kostnego i badania genetyczne.

Przy ciężkich infekcjach z neutropenią należy od razu wykonać biopsję szpiku kostnego i badanie genetyczne, aby wykluczyć inne przyczyny i jak najszybciej rozpocząć leczenie (1, 5).

LECZENIE OSTRYCH ZAKAŻEŃ U DZIECI Z AIN

Zasady postępowania w przypadku wystąpienia objawów infekcji u dziecka z AIN:

- gorączka, wymioty, wysypki, pogorszenie stanu ogólnego są wskazaniem do konsultacji lekarskiej,
- w różnicowaniu etiologii zakażenia (bakteryjna czy wirusowa) wskazane jest wykonanie morfologii z rozmazem mikroskopowym oraz CRP,

- znaczne pogorszenie stanu ogólnego jest wskazaniem do leczenia szpitalnego,
- przy ciężkich zakażeniach (zapalenie płuc, posocznica) i przy braku poprawy po antybiotykoterapii należy podjąć leczenie czynnikiem wzrostu granulocytów (G-CSF) w dawce 2-10 ug/kg do osiągnięcia liczby granulocytów > 1000/μl (1).

SZCZEPIENIA OCHRONNE U DZIECI Z NEUTROPENIĄ

Dziecko z neutropenią, bez objawów klinicznych, niewymagające leczenia, może otrzymać wszystkie szczepionki inaktywowane. Szczepienia w przypadku neutropenii należy wykonywać zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (obowiązkowe oraz zalecane). Dzieci z neutropenią powinny otrzymać nieodpłatnie szczepienie przeciw pneumokokom (Prevenar 13 u dzieci poniżej 5. roku życia) oraz przeciwko ospie wietrznej (dzieci powyżej 1. roku życia). Aby zaszczepić dziecko preparatem zawierającym żywe wirusy, bezwzględna liczba granulocytów musi być większa niż 1000/μl. Przed podjęciem decyzji o szczepieniu preparatami zawierającymi żywe wirusy należy poprosić o konsultację hematologa w celu ustalenia wskazań do poszerzenia diagnostyki neutropenii. W przypadku szczepienia przeciwko *poliomyelitis* wskazane jest zastosowanie preparatu inaktywowanego (IPV). Osobom z neutropenią zalecane jest

coroczne szczepienie przeciwko grypie. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe bakterie. W polskim programie szczepień ochronnych takim preparatem jest jedynie szczepionka przeciwko gruźlicy (6, 7).

OPIEKA STOMATOLOGICZNA U DZIECI Z NEUTROPENIĄ

Dbanie o właściwą higienę jamy ustnej u dzieci z neutropenią zmniejszy ryzyko przewlekłych zapaleń przyzębia oraz próchnicy.

PODSUMOWANIE

AIN jest chorobą przewlekłą, z tendencją do ustępowania z wiekiem dziecka. W większości przypadków jej przebieg jest bezobjawowy i nie wymaga leczenia.

U dziecka z neutropenią należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący przebytych zakażeń, szczepień ochronnych oraz warunków socjalnych dziecka. Pozwoli to na ocenę ryzyka groźnych infekcji w przyszłości i podjęcie decyzji o zastosowaniu działań profilaktycznych lub leczniczych.

Każdy przypadek neutropenii wymaga różnicowania z chorobami nowotworowymi i innymi przyczynami neutropenii nabytej i wrodzonej.

Neutropenia nabyta (śródinfekcyjna) występująca w przebiegu infekcji wirusowych jest krótkotrwała i samoograniczająca się.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Aneta Przybińska
Oddział Pediatrii
Szpital św. Anny w Piasecznie
ul. A. Mickiewicza 39, 05-500 Piaseczno
tel.: +48 727-600-315
e-mail: a.przybinska@gmail.com

nadesłano: 17.08.2017
zaakceptowano do druku: 04.09.2017

Piśmiennictwo

1. Kludel-Dreszler M, Pietrucha B, Skopczyńska H et al.: Przewlekła neutropenia – doświadczenia własne oddziału immunologii Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie z lat 1985-2006. *Med Wieku Rozwoj* 2007; XI(2): 145-151.
2. Kaczorowska-Hań B, Wierzbę J, Stefanowicz J et al.: Neutropenia niemowlęca – czasem przewlekła i łagodna – obserwacje własne. *Med Wieku Rozwoj* 2008; XII(3): 767-770.
3. Jasińska A, Młynarski W: Wrodzona neutropenia – diagnostyka i leczenie. *Hematologia* 2011; 2(1): 63-70.
4. <http://www.e-biotechnologia.pl/Artykuly/Mimikra-molekularna/>.
5. Segel GB, Halterman JS: Neutropenia w praktyce pediatrycznej. *Pediatrics po Dyplomie* 2009; 13(5): 47-60.
6. Stryczyńska-Kazubska J: Czy można szczepić dziecko z neutropenią, u którego nie stwierdza się żadnych objawów klinicznych. *Medycyna Praktyczna* 23.01.2013; http://www.mp.pl/szczepienia/praktyka/szczepienia_chorych_przewlekla_eks-pert/80146,czy-mozna-szczepic-dziecko-z-neutropenia-u-ktorego-nie-stwierdza-sie-zadnych-objawow-klinicznych.
7. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011; 60 (RR-02): 1-60; <http://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/>.