

Neutropenia w praktyce pediatrycznej

George B. Segel, MD,*
Jill S. Halterman, MD, MPH†

Autorzy deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu.

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać, kiedy u pacjenta występuje prawdziwa neutropenia, zrozumieć zmienność w różnych grupach wiekowych i etnicznych.
2. Znać względne ryzyko występowania zakażeń towarzyszących różnym wartościom bezwzględnej liczby neutrofilii.
3. Omówić różnice między wrodzoną i nabytą neutropenią.
4. Wymienić rodzaje wstępnych badań służących do oceny pacjentów z neutropenią.

Wprowadzenie

Znaczenie neutropenii jest częstym pytaniem, z którym zwraca się lekarz podstawowej opieki zdrowotnej do hematologa. Ciężką neutropenię można rozpoznać wtedy, gdy bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) (ANC) jest niższa niż 500 komórek/ μ l ($0,5 \times 10^9/l$). U dzieci jest ona częstym powikłaniem towarzyszącym chemioterapii z powodu nowotworów. Ten artykuł poświęcony jest chorym na neutropenię, która jednak nie ma związku z leczeniem przeciwnowotworowym i toksycznością stosowanych leków. Ten typ neutropenii można wykryć u noworodków wtedy, gdy wykonuje się u nich pełne badanie morfologii krwi obwodowej (CBC), u dzieci gorączkujących, przyjmujących długotrwałe leki lub w przypadku wykonywania rutynowych badań kontrolnych. Ciężka wrodzona neutropenia, taka jak np. zespół Kostmanna (zespół pierwotnego niedoboru odporności, spowodowany mutacjami w genie *HAX1*, głównym objawem choroby jest bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż $500/mm^3$. Dziedziczony autosomalnie recesywnie – przyp. tłum.) oraz niektóre zespoły niedoboru odporności, którym towarzyszy neutropenia, występują rzadko, z częstością około 1:100 000, zazwyczaj ujawniają się już u noworodków i niemowląt. W tych grupach wiekowych występują również nabyte neutropenie, takie jak immunologiczna i w przebiegu zakażenia. Lekkie do łagodnego obniżenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (odsetek granulocytów obojętnochłonnych w stosunku do całkowitej liczby leukocytów) często obserwuje się w zakażeniach wirusowych, towarzyszy stosowanej farmakoterapii, występuje także u zdrowych osób pochodzenia afrykańskiego. Neutropenia występuje w przebiegu wielu wrodzonych chorób i towarzyszy innym wrodzonym zaburzeniom rozwojowym, takim jak zaburzenia rozwojowe kciuka w niedokrwistości Fanconiego, bielactwo w zespole Chediaka-Higashiego i zespołach karłowatości McKusicka lub Shwachmana-Diamonda.

Kiedy zlecić badanie pełnej morfologii krwi obwodowej

Tęgo badania nie wykonuje się rutynowo podczas kontrolnych badań zdrowych dzieci ani gdy dziecko gorączkuje w przebiegu zakażenia górnych dróg oddechowych czy zapalenia ucha środkowego. Należy je wykonać wtedy, gdy objawy kliniczne sugerują ciężkie zakażenie bakteryjne. Do tych objawów należą, ale nie tylko, nawracające zakażenia, utrzymująca się długo gorączka powyżej $39^{\circ}C$, rozprzestrzenianie się miejscowego zakażenia bakteryjnego, zapalenie płuc, otrzewnej, zakażenia układu moczowego lub ośrodkowego układu nerwowego, oraz podejrzenie występowania przewlekłego zakażenia, niedoborów odpornościowych lub choroby nowotworowej. Pełne badanie morfologii krwi obwodowej należy wykonać, jeśli choroba u pacjenta przebiega nietypowo lub ma powikłany przebieg sugerujący wtórne zakażenie bakteryjne.

Prawidłowe wartości i definicja neutropenii

Prawidłowe wartości bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC) zmieniają się wraz z wiekiem, szczególnie w pierwszych tygodniach życia. W tabeli 1 przedstawiono prawidłowe wartości leukocytów i ANC u dzieci od urodzenia do 21 roku życia. Przedstawiono również zakres wartości dla każdej grupy wiekowej. Dolna prawidłowa granica wartości dla granulocytów obojętnochłonnych w pierwszej dobie życia wyno-

*Professor, Department of Pediatrics, Division of Hematology Oncology.

†Associate Professor of Pediatrics, Division of General Pediatrics, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, NY.

TABELA 1. Prawidłowe wartości leukocytów we krwi*

Wiek	Leukocyty całkowite		Granulocyty obojętnochłonne		Limfocyty		Monocyty		Granulocyty kwasochłonne			
	Średnie	(Zakres)	Średnie	(Zakres)	%	Średnie	(Zakres)	%	Średnie	%		
Poród	18,1	(9,0-30,0)	11,0	(6,0-26,0)	61	5,5	(2,0-11,0)	31	1,1	6	0,4	2
12 h	22,8	(13,0-38,0)	15,5	(6,0-28,0)	68	5,5	(2,0-11,0)	24	1,2	5	0,5	2
24 h	18,9	(9,4-34,0)	11,5	(5,0-21,0)	61	5,8	(2,0-11,5)	31	1,1	6	0,5	2
1 tydz.	12,2	(5,0-21,0)	5,5	(1,5-10,0)	45	5,0	(2,0-17,0)	41	1,1	9	0,5	4
2 tydz.	11,4	(5,0-20,0)	4,5	(1,0-9,5)	40	5,5	(2,0-17,0)	48	1,0	9	0,4	3
1 mies.	10,8	(5,0-19,5)	3,8	(1,0-9,0)	35	6,0	(2,5-16,5)	56	0,7	7	0,3	3
6 mies.	11,9	(6,0-17,5)	3,8	(1,0-8,5)	32	7,3	(4,0-13,5)	61	0,6	5	0,3	3
1 rok	11,4	(6,0-17,5)	3,5	(1,5-8,5)	31	7,0	(4,0-10,5)	61	0,6	5	0,3	3
2 rok	10,6	(6,0-17,0)	3,5	(1,5-8,5)	33	6,3	(3,0-9,5)	59	0,5	5	0,3	3
4 rok	9,1	(5,5-15,5)	3,8	(1,5-8,5)	42	4,5	(2,0-8,0)	50	0,5	5	0,3	3
6 rok	8,5	(5,0-14,5)	4,3	(1,5-8,0)	51	3,5	(1,5-7,0)	42	0,4	5	0,2	3
8 rok	8,3	(4,5-13,5)	4,4	(1,5-8,0)	53	3,3	(1,5-6,8)	39	0,4	4	0,2	2
10 rok	8,1	(4,5-13,5)	4,4	(1,8-8,0)	54	3,1	(1,5-6,5)	38	0,4	4	0,2	2
16 rok	7,8	(4,5-13,0)	4,4	(1,8-8,0)	57	2,8	(1,2-5,2)	35	0,4	5	0,2	3
21 rok	7,4	(4,5-11,0)	4,4	(1,8-7,7)	59	2,5	(1,0-4,8)	34	0,3	4	0,2	3

*Liczby leukocytów podano w tysiącach/ μl ($\times 10^9/\text{l}$), obejmują one 95% wartości zawartych między dolnymi i górnymi wielkościami przedziału ufnosci i procent odnosi się do wzoru odsetkowego. Do neutrofilii zaliczono leukocyty pałeczkowate we wszystkich grupach wiekowych i niewielką liczbę metamielocytów i mielocytów występujących w pierwszych dniach po urodzeniu.

Zaadaptowane z Dallman PR. Blood and blood-forming tissues. W: Rudolph AM, ed. Rudolph's Pediatrics. Wydanie 16. New York, NY: Appleton-Century-Crofts; 1977:1178, za zgodą.

si $6000/\mu\text{l}$ ($6,0 \times 10^9/\text{l}$), w pierwszym tygodniu życia $5000/\mu\text{l}$ ($5,0 \times 10^9/\text{l}$), w drugim tygodniu życia $1500/\mu\text{l}$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), między drugim tygodniem a pierwszym rokiem życia $1000/\mu\text{l}$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), od 1 do 10 roku życia $1500/\mu\text{l}$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) i w późniejszych latach $1800/\mu\text{l}$ ($1,8 \times 10^9/\text{l}$). W większości publikacji przyjmuje się wartość $1500/\mu\text{l}$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) jako dolną prawidłową granicę u białych dorosłych. U dzieci i dorosłych pochodzenia afrykańskiego ANC waha się między 1000 a $1500/\mu\text{l}$ ($1,0-1,5 \times 10^9/\text{l}$) i pokrywa z wartościami odpowiadającymi łagodnej neutropenii. Opierając się na dostępnych danych, szacujemy, że u 3-5% osób pochodzenia afrykańskiego bezwzględne wartości granulocytów obojętnochłonnych są mniejsze niż $1500/\mu\text{l}$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$).

Ocena ryzyka

U pacjentów powyżej 1 roku życia występowanie łagodnej neutropenii definiuje się wtedy, gdy ANC wynosi $1000-1500/\mu\text{l}$ ($1,0-1,5 \times 10^9/\text{l}$), umiarkowanej przy wartościach $500-1000/\mu\text{l}$ ($0,5-1,0 \times 10^9/\text{l}$), a ciężkiej gdy są mniejsze niż $500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$). Jeśli bezwzględna liczba neutrofilii jest niższa niż $500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$), zazwyczaj pacjenci są bardzo podatni na zakażenia bakteryjne. Ryzyko zakażenia wzrasta, gdy wartości granulocytów obojętnochłonnych są bardzo niskie. Zwiększone ryzyko zakażenia wiąże się z dłuższym okresem trwania neutropenii i jest najwyższe wtedy, gdy niskie wartości granulocytów obojętnochłonnych utrzymują się

długo i nie obserwuje się powrotu do wartości prawidłowych. Jeśli granulocyty obojętnochłonne ulegają mobilizacji, prawdopodobieństwo zakażenia maleje. To zjawisko można zaobserwować w neutropenii immunologicznej, stanie chorobowym, w którym dochodzi do hiperplazji szpiku i zwiększonego wytwarzania neutrofilii. Chociaż występują zakażenia bakteryjne przy ANC mieszczącej się w granicach $500-1000/\mu\text{l}$ ($0,5-1,0 \times 10^9/\text{l}$), to są one rzadsze i nie mają ciężkiego przebiegu. Jeśli ANC przekracza $1000/\mu\text{l}$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), ryzyko zakażeń jest nieznaczne lub nie występuje.

Zakażenia ropne związane z neutropenią

Neutropenia umiarkowana do ciężkiej może zapowiadać nieodpowiednią odpowiedź granulocytów obojętnochłonnych na zakażenie bakteryjne. Do objawów klinicznych neutropenii mogą należeć owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub zapalenie błon śluzowych dziąseł. Mogą również występować zapalenie ucha środkowego, zakażenie skóry, takie jak zapalenie tkanki łącznej i wypryski, zapalenie węzłów chłonnych, zapalenie płuc i posocznica bakteryjna. Źródłem zakażenia może być własna skóra dziecka lub flora jelitowa. Czasami obserwuje się zakażenia okolicy odbytu i tworzenie ropni w dole kulszowo-odbytniczym. Najczęstszymi mikroorganizmami wywołującymi zakażenie są *Staphylococcus aureus* i flora bakteryjna Gram-ujemna (patrz rozdział poświęcony gorączce neutropenicznej).

Wstępna ocena pacjenta z neutropenią

Do wstępnej oceny należy wywiad i badanie przedmiotowe (tab. 2). Należy się upewnić, czy u dziecka występowały nawracające zakażenia bakteryjne, czy w rodzinie występowała neutropenia lub zakażenia, a po przeprowadzeniu badania przedmiotowego, czy u dziecka występują jakiegokolwiek wrodzone wady rozwojowe, które mogłyby sugerować wrodzony charakter zespołu. W przebiegu neutropenii mogą występować owrzodzenia jamy ustnej i zapalenie dziąseł, które przemawiają za tym, że chory nie może zmobilizować dostatecznej liczby neutrofilii i dlatego może być podatny na ciężkie zakażenia. Jeśli podejrzewa się neutropenię, należy określić, czy jest ona izolowana, czy też towarzyszy jej niedokrwistość i trombocytopenia. Kliniczne znaczenie niedoborów więcej niż jednego typu komórek pozwala na odróżnienie tych stanów od izolowanej neutropenii. Niedokrwistość lub trombocytopenia w połączeniu z neutropenią często odzwierciedlają uogólniony zespół niewydolności szpiku, taki jak np. niedokrwistość aplastyczną czy też naciek szpiku przez komórki białaczkowe. Neutropenia musi być potwierdzona powtórnym badaniem pełnej morfologii krwi, aby zapobiec wykonywaniu niepotrzebnych dalszych badań diagnostycznych, jeśli wystąpił błąd laboratoryjny.

Pacjenta z chorobą wirusową i neutropenią łagodną do umiarkowanej, który poza tym wydaje się zdrowy, rozsądnie jest obserwować. Jeśli jednak neutropenia się utrzymuje lub nasila po 1-2 tygodniach obserwacji, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań. Jeśli neutropenia nawraca, pobiera się krew do badania dwa do trzech razy w tygodniu, przez kilka kolejnych tygodni, co pozwala na ustalenie cyklu występowania neutropenii. Jeśli konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, występowanie przeciwciał przeciw granulocytom obojętnochołonnym wskazuje na neutropenię immunologiczną, a określenie ilości przeciwciał, w tym IgG, IgA, IgM, i podtypów limfocytów może wskazywać na występowanie zespołu niedoboru odporności. Ponadto, pomocne może być badanie w kierunku tocznia rumieniowatego układu (TRU), w tym oznaczenie miana przeciwciał przeciwdrozwych oraz przeciwciał przeciwko natywnemu DNA. Jeśli u pacjenta występuje ciężka neutropenia, konieczne jest skierowanie go do hematologa. Jeśli podejrzewa się ciężką wrodzoną neutropenię, wskazane jest przeprowadzenie badań w kierunku mutacji *HAX1* występującej w zespole Kostmanna i mutacji *ELA2* w przypadku dziedzicznej dominująco lub sporadycznej ciężkiej neutropenii. W tabeli 3 przedstawiono szczegółowo pomocne badania laboratoryjne.

Neutropenia nabyta Zakażenie

U dziecka z neutropenią w pierwszym rzędzie należy podejrzewać występowanie neutropenii nabytej, gdyż występuje ona najczęściej (tab. 4). Najczęstszą przyczyną łagodnej do umiarkowanej neutropenii jest przejściowe zahamowa-

TABELA 2. Wstępne badania u chorych na neutropenię

Wywiad

- Wywiad w kierunku obecnej choroby, wrodzonych wad rozwojowych, leczenia farmakologicznego, nawracających zakażeń lub owrzodzenia jamy ustnej
- Czy w rodzinie u innych członków występuje neutropenia i ciężkie zakażenia, hospitalizacje lub występowały choroby krwi

Badanie przedmiotowe

- Niskorosłość, niedożywienie, wady rozwojowe szkieletu
- Nieprawidłowa pigmentacja skóry, dystrofia paznokci, leukoplakia, brodawki, kłykciny, albinizm, cienkie włosy, egzema, zakażenia skóry, adenopatia i organomegalia

Pełne badanie morfologii krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym krwinek białych i odsetkiem retikulocytów

- Potwierdź rozpoznanie neutropenii, oceń morfologię neutrofilii, oceń, czy wytwarzanie krwinek czerwonych jest zwiększone, czy zmniejszone
- Jeśli neutropenia ustępuje i nawraca, powtarzaj badania dwa do trzech razy w tygodniu przez 6 tygodni

Inne badania laboratoryjne

- Rozmaz krwi obwodowej
- Odczyn Coombsa (bezpośredni test antyglobulinowy) w kierunku towarzyszącej niedokrwistości hemolitycznej
- Immunoglobuliny (IgA, IgG, IgM)
- Badania serologiczne (w kierunku wirusa Epsteina-Barr, cytomegalii, RSV, parwowirusa itp., jeśli istnieją wskazania kliniczne)
- Przeciwciała przeciwko neutrofilom

nie czynności szpiku, do którego dochodzi w przebiegu różnorodnych zakażeń wirusowych. Neutropenię obserwuje się w przebiegu zakażeń wirusem Epsteina-Barr, RSV, grypy A i B, zapalenia wątroby, opryszczki ludzkiej typu 6, jak również w przebiegu wysypkowych chorób wirusowych (przeciwko którym dziecko jest szczepione), takim jak ospa wietrzna, różyczka i odra. Neutropenia często występuje w ciągu pierwszych kilku dni zakażenia wirusowego i utrzymuje się przez 3-8 dni. Ciężkie zakażenia bakteryjne mogą również powodować występowanie neutropenii zamiast neutrofilii, która ma charakter przemijający, jeśli zakażenie jest leczone skutecznie. Neutropenię mogą powodować inne zakażenia bakteryjne lub riketsyjne np. dur brzuszny, gruźlica czy gorączka płamista Gór Skalistych.

Neutropenia wywołana przez leki

Wiele środków farmakologicznych (tab. 5), takich jak antybiotyki, leki przeciwdrgawkowe czy przeciwzapalne może spowodować neutropenię i być częstą przyczyną skierowania do hematologa. Dużym problemem jest leczenie pacjenta, który wymaga określonej farmakoterapii,

TABELA 3. Badania laboratoryjne w neutropenii

Badanie	Wynik
Pełna morfologia krwi obwodowej z rozmazem	Liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej dolnej granicy dla wieku (tab. 1) ± niedokrwistość i trombocytopenia
Retikulocyty % (indeks)	Wzrost, gdy niszczenie erytrocytów jak np. w zespole Evansa (lub krwawieniu) Obniżenie w przebiegu zespołów niewydolności szpiku
Rozmaz krwi	Potwierdza obniżenie ANC Nieprawidłowa budowa granulocytów obojętnochłonnych np. w zespole Chediaka-Higashiego Towarzyszące zmianom w zakresie krwinek czerwonych lub płytek
Odczyn Coombsa (bezpośredni test antyglobulinowy)	Wykrywa przeciwciała przeciwko krwinkom czerwonym np. w zespole Evansa lub toczniu rumieniowatym układowym
Przeciwciała ANA i przeciw natywnemu DNA	Badanie przesiewowe w kierunku tocznia rumieniowatego układowego
Przeciwciała przeciwko neutrofilom	Można je wykryć w przebiegu neutropenii alloimmunologicznej lub autoimmunologicznej
IgG, IgA, IgM	Badanie przesiewowe w kierunku niedoborów odpornościowych Mogą być obniżone stężenia immunoglobuliny IgG i IgA, a podwyższone IgM
Podtypy limfocytów	Obniżone liczby limfocytów T, B, lub NK w niedoborach odporności
Badanie szpiku	W ciężkich wrodzonych neutropeniach można zaobserwować dojrzewanie nieprzekraczające stadium promielocyta; hiperplazja szpiku z kilkoma lub brakiem pałeczek lub dojrzałymi neutrofilami w przebiegu neutropenii immunologicznej Badania cytogenetyczne mogą wykazać obecność klonów komórek nowotworowych np. białaczkowych
Badanie DNA (HAX1, ELA2, Gfil) (FANC, DKC, RPS19)	Swoiste dla diagnostyki genetycznej – patrz tabela 6 dla określonych genów
Stężenie trypsynogenu w surowicy, wydalanie tłuszczu z kałem	Niskie stężenia trypsynogenu w surowicy i zwiększona zawartość tłuszczu w kale występują w zespole Shwachmana-Diamonda
Odżywianie	Stężenie w surowicy witaminy B12, liczba krwinek czerwonych i stężenie kwasu foliowego

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, ANC – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

a jednocześnie stosowane leki obciążone są niebezpiecznymi działaniami niepożądanymi. Jeśli neutropenia występuje w następstwie nadwrażliwości na leki, jej ciężkości i czasu utrzymywania się nie można przewidzieć, a trudno jest jej uniknąć, przerywając stosowanie leku. Podobna sytuacja występuje w przypadku neutropenii immunologicznej spowodowanej lekami. Jeśli lek ma działanie haptenu i powoduje powstawanie przeciwciał, ANC powinna wzrosnąć w ciągu tygodnia do dwóch po odstawieniu leku. Z drugiej strony, jeśli neutropenia jest łagodna, może mieć związek z dawką stosowanego leku. W takiej sytuacji, aby kontynuować leczenie, dawkę leku można zmniejszyć, jednocześnie podając go częściej.

Neutropenia immunologiczna

Alloimmunologiczna neutropenia noworodkowa jest następstwem przedostawania się komórek płodu do krążenia matki, co prowadzi do powstawania we krwi matki przeciwciał przeciwko antygenom płodu, których nie ma w jej własnych komórkach, podobnie jak w przypadku choroby czynnika Rh (konfliktu serologicznego). Wyizolowa-

no wiele antygenów swoistych dla neutrofilii i należą do nich HNA-1a (NA1), HNA-1b (NA2), HNA-2a (NB1), HNA-3a (5b), HNA-4a (MART) i HNA-5a (OND). Ponieważ okres półtrwania immunoglobuliny IgG wynosi w przybliżeniu 5-6 tygodni, alloimmunologiczna neutropenia ustępuje w 2-3 miesiącu życia. Jeśli neutropenii towarzyszy zakażenie, można zastosować czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF), aby spowodować wzrost liczby neutrofilii.

Bierne przejście przeciwciał matczynych przez łożysko do płodu może również spowodować wystąpienie neutropenii. U ciężarnych, u których występuje albo pierwotna neutropenia immunologiczna, albo neutropenia immunologiczna w przebiegu np. tocznia, może dojść do biernego przejścia przeciwciał IgG przeciwko neutrofilom do rozwijającego się płodu. Ten typ neutropenii ma również charakter przejściowy.

Pierwotna autoimmunologiczna neutropenia u niemowląt i dzieci może być powodem przewlekłej neutropenii. U większości pacjentów można ustalić rozpoznanie, wykazując w badaniu immunofluorescencyjnym lub teście aglu-

TABELA 4. Neutropenia nabyta

Choroba	Patogeneza	Częstość występowania	Współwystępujące zmiany
Zakażenie	Supresja szpiku na skutek zakażenia wirusowego lub neutropenia immunologiczna wywołana zakażeniem wirusowym	Często	EBV/parwowirus/HHV6 i inne wirusy
	Posocznica bakteryjna supresja wywołana endotoksynami	Rzadsze	Ciężkie zakażenie
Wywołana lekami	Bezpośrednia supresja szpiku	Często	Choroby wywołujące
	Zniszczenie o podłożu immunologicznym	Rzadsze	
Autoimmunologiczna	Pierwotna (podobieństwo molekularne) Wtórna (TRU, zespół Evansa)	Często	Często monocytoza
Immunologiczna noworodków	Uczulenie matki alloimmunologiczne Wywołane neutropenią autoimmunologiczną matki	Rzadko	Różnice antygenowe między noworodkiem a matką Neutropenia u matki
Przewlekła idiopatyczna	Nieefektywne lub zmniejszone wytwarzanie granulocytów obojętnochłonnych	Często	Należy wziąć pod uwagę występowanie łagodnej rodzinnej neutropenii Często bezobjawowa
Sekwestracja	Hipersplenizm	Często, gdy występuje powiększenie śledziony	Łagodna neutropenia Wiele przyczyn powiększenia śledziony
Żywieniowe	Niedobór witaminy B ₁₂ lub kwasu foliowego Upośledzony metabolizm DNA	Rzadko u dzieci	Szpic megaloblastyczny Granulocyty obojętnochłonne o hipersegmentowanych jądrach

EBV – wirus Epsteina-Barr, HHV – wirus opryszczki ludzkiej, TRU – toczeń rumieniowaty układowy

tytacji leukocytów obecność przeciwciał przeciwko granulocytom obojętnochłonnym. Przeciwciała te mogą powstać na skutek „molekularnego podobieństwa”, w którym epitop znajdujący się na powierzchni zakażającego wirusa pobudza organizm do wytwarzania przeciwciał, które reagują krzyżowo z podobnymi antygenami leżącymi na powierzchni granulocytów obojętnochłonnych, prowadząc do ich niszczenia. Często przeciwciała te są skierowane przeciwko NA1. W badaniu szpiku stwierdza się hiperplazję, jednak w obrazie mikroskopowym widać tylko kilka dojrzałych neutrofilów (obraz mikroskopowy prawidłowego szpiku i szpiku w neutropenii immunologicznej patrz ryciny 1-2). Neutropenia może być znaczna i u dziecka mogą występować zakażenia ucha, płuc, skóry lub inne. Te zakażenia leczy się przede wszystkim antybiotykami. Mimo że zastosowanie glikokortykosteroidów np. prednizonu może zahamować niszczenie neutrofilów w reakcji immunologicznej, to jednak od niedawna stosuje się preparaty G-CSF, aby zwiększyć wytwarzanie granulocytów obojętnochłonnych i przezwyciężyć ich niszczenie spowodowane przeciwciałami. Początkowo prednizon stosuje się doustnie w dawce 2 mg/kg/24 h w dwóch dawkach podzielonych, a preparat G-CSF początkowo stosuje się raz dziennie podskórnie w dawce 5 µg/kg. Takie leczenie prowadzi się zwykle pod nadzorem hematologa dziecięcego.

Wtórna neutropenia autoimmunologiczna częściej występuje u dorosłych i towarzyszy układowym chorobom autoimmunologicznym, takim jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (Zespół Fel-

ty'ego) czy twardzina układowa. Występuje też w przebiegu pewnych zakażeń np. wirusem nabytego ludzkiego niedoboru odporności (HIV), parwowirusem B19 czy *Helicobacter pylori* oraz w neutropenii wywołanej lekami. Istnieją doniesienia o występowaniu wtórnej neutropenii autoimmunologicznej w przebiegu guza Wilmsa czy ziarnicy złośliwej. Leczenie wtórnej neutropenii skierowane jest przede wszystkim na leczenie choroby podstawowej. W przypadku ciężkiej czy też przedłużającej się neutropenii można rozważyć zastosowanie preparatów G-CSF.

Przewlekła neutropenia idiopatyczna

W przewlekłej neutropenii idiopatycznej najczęściej obserwuje się występowanie wielu różnorodnych zaburzeń i, jak dotąd, nie jest ona dobrze zdefiniowana. U niektórych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą neutropenią idiopatyczną może występować neutropenia autoimmunologiczna czy też łagodna rodzinna. Terminu idiopatyczna można użyć wtedy, gdy wykluczy się inne znane przyczyny. Ciężkość przebiegu klinicznego choroby zależy od nasilenia neutropenii, ale obraz szpiku nie jest stały. W tym stanie można zaobserwować nieefektywne lub zmniejszone wytwarzanie neutrofilów. Wielu hematologów obserwuje pacjentów, u których występuje faktycznie idiopatyczna neutropenia. Jest ona łagodna, nie towarzyszą jej częste zakażenia i lekarze starają się ograniczać wykonywanie badań do minimum, nie starają się ich poszerzać, gdyż zwykle nie wnoszą nic nowego. Kiedy wskazane jest zastosowanie leczenia, podaje się glikokortykosteroidy i G-CSF.

TABELA 5. Wybrane leki, których stosowanie ma związek z występowaniem neutropenii z nadwrażliwości

Lek	Bezpośrednia supresja	Możliwy mechanizm	
		Supresja metabolitami	Niszczenie immunologiczne
Przeciwbólowe/Przeciwzapalne			
Aminopiryna (aminofenazon)			x
Ibuprofen			x
Indometacyna	x		
Fenylbutazon	x		
Antybiotyki i chemioterapeutyki			
Chloramfenikol	x		
Penicyliny	x		x
Sulfonamidy	x		
Przeciwdrgawkowe			
Fentytoina			x
Karbamazepina		x	
Tyreostatyki			
Propylotiouracyl			x
Sercowo-naczyniowe			
Hydralazyna			x
Prokainamid			x
Chinidyna			x
Hipoglikemizujące			
Chlorpropamid			x
Neuroleptyki i leki uspokajające			
Chlorpromazyna	x		
Fenotiazyny	x		
Inne			
Cymetydyna, ranitydyna	x		
Lewamizol			x

Przedruk za zgodą z Dinauer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. W: Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, eds Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company; 2003:923–1010.

Sekwestracja

Splenomegalia i hipersplenizm wywołane jakkolwiek przyczyną mogą wywołać łagodną postać neutropenii ($1000-1500/\mu\text{l}$ [$1,0-1,5 \times 10^9/\text{l}$]) z powodu sekwestracji krwinek np. w śledzionie. Powiększenie śledziony obserwuje się u chorych na przewlekłą niedokrwistość hemolityczną, choroby wątroby, nadciśnienie w dorzeczu żyły wrotnej czy w chorobach metabolicznych, takich jak choroba Gauchera. W tych chorobach może również występować niedokrwistość i trombocytopenia. Mikroskopowy obraz szpiku jest prawidłowy lub stwierdza się łagodną hiperplazję w zakresie wszystkich elementów. Zwykle ten stan nie wymaga leczenia, o ile cytopenie nie są nasilone lub choroba, w przebiegu której się one rozwijają, wymaga postępowania leczniczego. W niektórych przypadkach konieczne jest wykonanie splenektomii.

Niedobory żywieniowe

Zarówno niedobory witaminy B₁₂, jak i kwasu foliowego mogą powodować nieskuteczną hematopoezę, której towarzyszy erytropoeza megaloblastyczna. Niedokrwistość

megaloblastyczna występuje zwykle u dorosłych. Poza niedokrwistością megaloblastyczną do neutropenii może prowadzić upośledzenie metabolizmu DNA. Upośledzone jest dojrzewanie neutrofilii, co prowadzi do występowania we krwi granulocytów obojętnochłonnych o hipersegmentowanych jądrach oraz nieefektywnej proliferacji i dojrzewania szpiku. Leczenie polega na dostarczeniu brakującego czynnika.

Neutropenia dziedziczna (tab. 6)

Ciężka wrodzona

Ciężka wrodzona neutropenia może ujawnić się już w wczesnym okresie noworodkowym w postaci zakażenia pępowiny, ropnego zapalenia skóry, występowania owrzodzeń w obrębie jamy ustnej, zakażeń płuc lub zakażenia krocza w okolicy warg sromowych lub odbytnicy. Bezzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż $500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9$), często osiąga wartości poniżej $200/\mu\text{l}$ ($0,2 \times 10^9/\text{l}$). Ciężka wrodzona neutropenia może być dziedziczona jako cecha autosomalna recesywna

TABELA 6. Dziedziczna neutropenia

Choroba	Sposób dziedziczenia	Patogeneza	Częstość występowania	Współwystępujące zmiany
Ciężka wrodzona (Kostmanna)	AR	Mutacje genu <i>HAX1</i> powodują zaburzenia regulacji homeostazy szpiku Zahamowanie dojrzewania szpiku na etapie promielocyta	Rzadko (1/1-200 000)	ANC <500/ μ l ($0,5 \times 10^9/l$), Ryzyko rozwoju białaczki wynosi 15-20%
Ciężka wrodzona	AD i sporadyczna	Mutacje w genie <i>ELA2</i> na powierzchni cząsteczki po stronie przeciwnej do części aktywnej, przyspiesza apoptozę Mutacje w genie <i>GFI1</i> skierowane przeciwko <i>ELA2</i>	Rzadko (1/1-200 000) Dwie rodziny	ANC <500/ μ l ($0,5 \times 10^9/l$) Ryzyko rozwoju białaczki wynosi 5-10% ↓ limfocytów T i B W szpiku znajdują się niedojrzałe komórki
Cykliczna	AD	Mutacje w genie <i>ELA2</i> zlokalizowane w pobliżu aktywnego miejsca cząsteczki	0,5-1/10 ⁶	21-dniowe okresy, którym towarzyszy gorączka i owrodzenia jamy ustnej
Zespół Shwachmana-Diamonda	AR	Konwersja genu <i>SDS</i> z pseudogenu, co powoduje niemożność wytwarzania granulocytów obojętnochłonnych Defekt metabolizmu DNA Zmniejszenie liczby limfocytów CD34	1/50 000	Niewydolność egzokrynną trzustki, niskorosłość, dysplazja przynasadowa kości, niewydolność szpiku i ryzyko rozwoju białaczki (15%)
Rodzina łagodna	AD	Zmniejszone wytwarzanie w szpiku	Częsta	Afrykanie, Żydzi z Jemenu Choroby przyzębia
Zespoły niewydolności szpiku:				
Fanconiego	AR	Defekt naprawy DNA genu (<i>FANC</i>)	1/10 ⁶	Dysplazja kciuków, pancytopenia, inne anomalie
Wrodzona dyskeratoza	Zwykle XR (również AR i AD)	Mutacje <i>DKC1</i> (<i>TERC</i> lub <i>TERT</i> w przypadku AD) Defekt telomerazy, dysfunkcja rybosomów		Nieprawidłowa pigmentacja skóry, leukoplakia, zaburzenia rozwojowe paznokci
Zespół Blackfana-Diamonda	Sporadyczne 75% AR i AD	Mutacje <i>RPS19</i> , które w 25% rodzin zaburzą budowę białka rybosomalnego ?Mechanizm niewydolności erytropoezy Wielu pacjentów odpowiada na zastosowanie glikokortykosteroidów		Niewydolność erytropoezy Neutropenia w 25-40% przypadków Zaburzenia rozwojowe kciuka i twarzoczaszki Wzrost deaminazy adenozyliny w krwinkach czerwonych Ryzyko rozwoju białaczki 2-3%
Dysgamma-globulinemia lub hiper-IgM	XR (również AR)	Mutacje ligandu CD40 ?Neutropenia immunologiczna, ale brak przeciwciał przeciwko neutrofilom		↓IgG, ↓IgA, ↑IgM Może występować trombocytopenia immunologiczna i niedokrwistość Neutropenia występuje tylko w XR
Zespół WHIM i mielokateksja	AD (również ?AR)	Brak równowagi w procesach pro- i antyapoptozy Defekt receptora CXCR4 powodujący niemożność opuszczenia szpiku przez granulocyty obojętnochłonne	Opisy przypadków	Brodawki, hipogammaglobulinemia, zakażenia i retencja neutrofilii w szpiku (mielokateksja) (WHIM)
Zespół Chediaka-Higashiego	AR	CHS1 ?defekt podziału lizosomów Nieprawidłowy transport białek Obniżona chemotaksja neutrofilii, degranulacja i zabijanie	Rzadko	↓ funkcji NK i limfocytów T Bielactwo Uszkodzenia neurologiczne i olbrzymie lizosomy

TABELA 6. Dziedziczna neutropenia (cd)

Choroba	Sposób dziedziczenia	Patogeneza	Częstość występowania	Współwystępujące zmiany
Dysgeneza siateczki	AR	Niewydolność komórek macierzystych linii limfoidalnej i mieloidalnej	Rzadko	Ciężkie złożone zaburzenia odporności z neutropenią
Zespół McKusicka	AR	Mutacje <i>RMRP</i> Defekt rybonukleazy kwasu rybonukleinowego	Rzadko	Cienkie włosy, krótkie kończyny, karłowatość, leukopenia limfocytów CD4 i CD8 Zakażenia, szczególnie wirusem półpaśca
Choroba spichrzeniowa glikogenu 1b (również zaburzenia metabolizmu aminokwasów)	AR	Mutacje <i>G6PT1</i> (translokaza glukozy-6 fosforanowa) w 1b	1/10 ⁵ żywych urodzeń	Hipoglikemia, dyslipidemia, ↑ kwasu moczowego, ↑ kwasu mlekowego i neutropenia u większości pacjentów
Zespół Griscelliiego typu 2	AR	Mutacje <i>RAB27A</i> , upośledzenie wydzielania ziarnistości litycznych	Rzadko	Częściowe bielactwo, neutropenia i trombocytopenia z hemofagocytozą i defektem limfocytów T
Zespół Bartha	XR	Mutacja <i>TAZ</i> chromosomu X Defekt kardiolipiny	Rzadko	Kardiomiopatia rozstrzeniowa Miopatia mięśni szkieletowych Nieprawidłowości mitochondriów
Zespół Wiscotta-Aldricha	XR	Mutacja miejsca wiązania <i>Cdc42</i> w genie <i>WASP</i> Neutropenia sprzężona z chromosomem X	1-10/10 ⁶	Upośledzenie rozwoju limfocytów i dojrzewania monocytów Towarzyszy wyprysk, trombocytopenia i niedobory odporności
Selektywny niedobór IgA	Nieznany lub wieloczynnikowy	Nieznany	Często (1/600)	Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych u jednej trzeciej chorych

AR – autosomalne recesywne, AD – autosomalne dominujące, ANC – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, Ig – immunoglobulina, NK – limfocyty NK, XR – recesywne związane z chromosomem X.

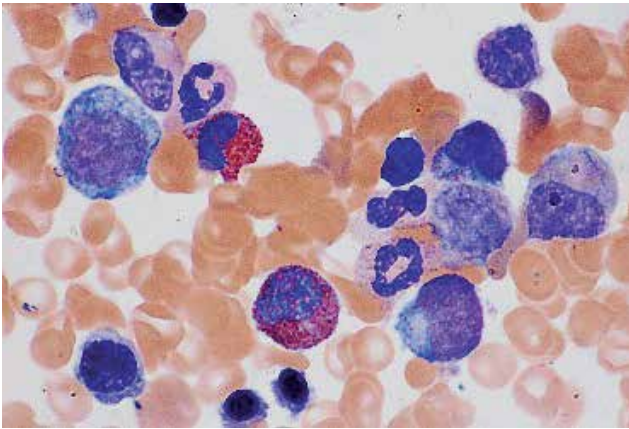
(zespół Kostmanna) i obejmuje mutacje w obrębie genu *HAX1*, który jest odpowiedzialny za przekazywanie sygnału. Może też być dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca, mutacje występują w obrębie genu elastazy (*ELA2*) lub rzadziej w genie *GFII*, który docelowo współdziała z *ELA2*. Uważa się, że te mutacje przyspieszają proces apoptozy komórek prekursorowych szpiku. W badaniu mikroskopowym szpiku widać zahamowanie dojrzewania na etapie promielocytów (ryc. 3). Widać kilka lub brak mielocytów, metamielocytów, leukocytów pałeczkowatych lub dojrzałych granulocytów obojętnochłonnych, we krwi może współwystępować monocytopenia i eozynofilia. Chorzy zagrożeni są rozwojem zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. Te choroby ujawniają się u nich częściej w późniejszym okresie życia, gdy pacjenci są leczeni G-CSF. W tabeli 7 przedstawiono dawkowanie G-CSF.

Neutropenia cykliczna

Neutropenia cykliczna charakteryzuje się w przybliżeniu 21-dniowym cyklem, w którym dochodzi do zmiany liczby granulocytów obojętnochłonnych, przy czym sama neutropenia trwa 3-6 dni. Najniższa liczba neutrofilii może odpowiadać wartościom obserwowanym w ciężkiej

neutropenii. Zwykle w okresie występowania najniższych wartości granulocytów obojętnochłonnych obserwuje się gorączkę i owrzodzenia jamy ustnej. U pacjentów może wystąpić zapalenie dziąseł, gardła i zakażenia skóry. Wtedy gdy pacjent trafia do lekarza, wartości granulocytów obojętnochłonnych mogą być prawidłowe. Dlatego w procesie rozpoznawania neutropenii cyklicznej, w celu zaobserwowania zmienności cyklu, trzeba wykonywać badania krwi dwa do trzech razy w tygodniu przez 4-6 tygodni.

Do ciężkich zakażeń zalicza się zapalenie płuc, martwicze zapalenie jelit z zapaleniem otrzewnej i posocznice wywołane *Escherichia coli* lub *Clostridium*. Wyniki badania szpiku odzwierciedlają stan neutropenii. Przed pojawieniem się najniższych ANC, zanim wystąpi faza zdrowienia, obraz szpiku może być podobny do występującego w ciężkiej wrodzonej neutropenii. Okresowość aktywności szpiku można również zaobserwować w linii erytroidalnej. Podobnie jak we wrodzonej neutropenii, mutacje występują w genie *ELA2*, ale mają inną lokalizację (tab. 6). Nie wydaje się również, aby wyższe było ryzyko rozwoju mielodysplazji czy białaczki szpikowej. W okresie występowania najniższej liczby neutrofilii zaleca się podawanie preparatu G-CSF, aby zapobiec występowaniu ciężkich objawów klinicznych.



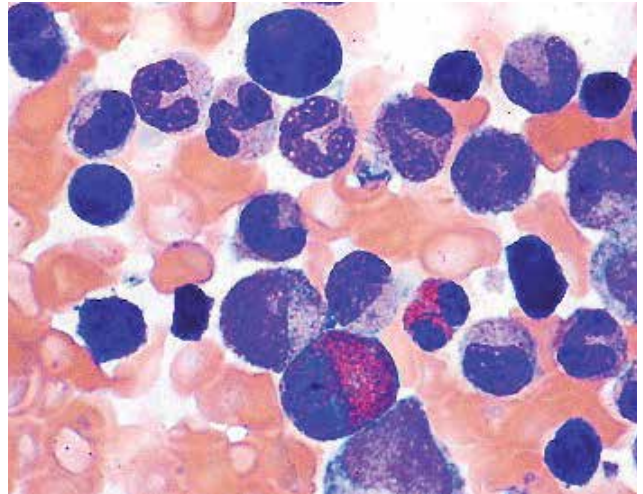
RYCINA 1. Prawidłowy obraz szpiku. Widoczne mielocyty, metamielocyty, formy prążkowane oraz kilka granulocytów obojętnochłonnych, a także granulocyty kwasochłonne i krwinki czerwone zawierające jądra.

Zespół Shwachmana-Diamonda

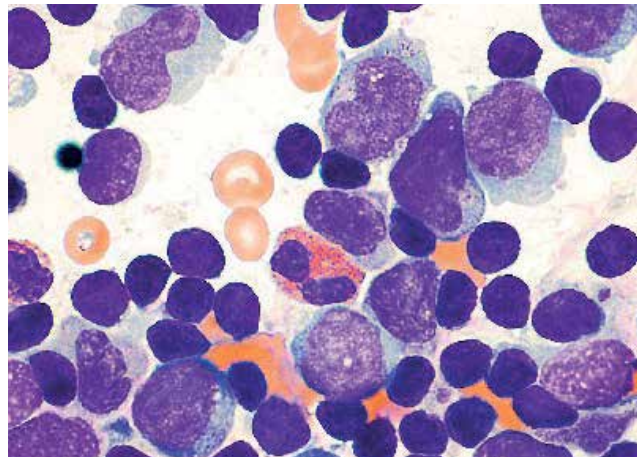
U pacjentów z zespołem Shwachmana-Diamonda neutropenia zwykle ma przebieg łagodny do umiarkowanie ciężkiego i towarzyszy jej niewydolność egzokrylna trzustki, niskorosłość, dysplazja przynasad kości, niewydolność szpiku oraz ryzyko wystąpienia mielodysplazji i rozwoju ostrej białaczki szpikowej. Zaburzenia metabolizmu DNA prowadzą do upośledzenia tworzenia się granulocytów obojętnochłonnych. Często występują zaburzenia wchłaniania pokarmu i brak prawidłowego rozwoju oraz wzrostu, u chorych mogą się rozwijać zakażenia z powodu neutropenii i możliwy jest defekt chemotaksji. W przypadku występowania objawów klinicznych w przebiegu neutropenii stosuje się G-CSF. Konieczna jest też terapia wyrównująca niedobory zewnątrzwydzielniczej czynności trzustki.

Zespoły niewydolności szpiku

Niedokrwistość Fanconiego. Niedokrwistość Fanconiego charakteryzuje się pancytopenią (upośledzone wytwarzanie elementów morfotycznych krwi w zakresie wszystkich linii). Zwykle ujawnia się w drugiej połowie pierwszej dekady życia, a wystąpienie neutropenii i niedokrwistości może poprzedzać trombocytopenia. Szpik wykazuje cechy hipoplazji i obrazem przypomina niedokrwistość aplastyczną. Choroba charakteryzuje się defektem naprawy DNA prowadzącym do nadmiernego pęknięcia chromosomów, *in vitro* obserwuje się występowanie nadwrażliwości na substancję, które krzyżowo łączą się z DNA np. diepoksybutan. U chorych występują przede wszystkim mutacje w obrębie genów *FANCA*, *FANCC* i *FANCG*. Klinicznie u pacjentów może występować niski wzrost, dysplazja kciuków, wady serca, nerek czy oczu. Są oni obciążeni około 10% ryzykiem rozwoju zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. Pancytopenia poddaje się leczeniu androgenami, których stosowanie jest



RYCINA 2. Mikroskopowy obraz szpiku w neutropenii immunologicznej. Widoczne mielocyty, metamielocyty i wiele form prążkowanych. O destrukcyjnej neutropenii świadczy zwłaszcza brak dojrzałych granulocytów obojętnochłonnych. Występują również granulocyty kwasochłonne i limfocyty.



RYCINA 3. Mikroskopowy obraz szpiku we wrodzonej neutropenii o ciężkim przebiegu. Wyraźna przewaga promielocytów i mielocytów. Widoczny tylko jeden metamielocyt, erytroblast i granulocyt kwasochłonny. Zwraca uwagę brak dojrzałych postaci granulocytów obojętnochłonnych, takich jak formy prążkowane i granulocyty obojętnochłonne.

szczególnie trudne u kobiet. Skuteczny może być G-CSF oraz inne cytokiny, ale rezultaty mogą nie utrzymywać się długo. Jedynym skutecznym sposobem leczenia jest przeszczep komórek macierzystych.

Dyskeratoza wrodzona (zespół Zinssera-Engmana-Cole'a). To zaburzenie jest następstwem mutacji genu *DKC1* kodującego dyskerinę, składową kompleksu telomerazy, który jest odpowiedzialny za wydłużanie DNA. U chorych obserwuje się nieprawidłową pigmentację skóry, leukoplakię i dystrofię paznokci. Zmiany chorobowe na skórze i błonach śluz

TABELA 7. Leczenie neutropenii

Czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF)	Początkowo 5 µg/kg na dobę podskórnie Jeśli po tygodniu leczenia nie ma odpowiedzi, można podwoić dawkę do 100 µg/kg na dobę
Glikokortykosteroidy	Prednizon 2 mg/kg doustnie w przypadku neutropenii immunologicznej
Żywieniowe	Witamina B ₁₂ 1000 µg co tydzień przez 5-6 tygodni, następnie co miesiąc podskórnie jeśli występują niedobory witaminy B ₁₂ Kwas foliowy 1 mg/24 h doustnie
Splenektomia	Wskazane wykonanie splenektomii przed szczepieniami przeciwko bakteriom otoczkowym (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, <i>Neisseria meningitidis</i>) Po wykonaniu splenektomii profilaktyka penicylinowa <5 r.ż.: 125 mg dwa razy na dobę; ≥5 r.ż.: 250 mg dwa razy na dobę
Rewizja dotychczasowego leczenia	Jeśli to możliwe, zmniejszyć dawki lub przerwać dotychczasową terapię lekami mogącymi wywoływać neutropenię
Antybiotyki	Odpowiednie dla wieku chorego, rodzaju i lokalizacji zakażenia i jeśli to możliwe po uzyskaniu wyników posiewu
Transfuzja koncentratów granulocytarnych	Może być przydatna w przypadku inwazyjnego zakażenia bakteryjnego i grzybiczego u chorych z ciężką postacią neutropenii (ANC <500/µl [0,5×10 ⁹ /l]), którzy nie odpowiadają na zastosowane antybiotyki

zowych występują w drugiej dekadzie życia, a niewydolność szpiku rozwija się u młodych dorosłych. U pacjentów może występować izolowana neutropenia, ale najczęściej zajęte są wszystkie linie rozwojowe. W leczeniu neutropenii może być pomocny czynnik wzrostu G-CSF. Zaburzenia w zakresie limfocytów T pomocniczych i dysgammaglobulinemia mogą sprawiać, że niektórzy pacjenci są podatni na zakażenia.

Zespoły przebiegające z neutropenią i niedoborami odporności

W wielu zespołach występują neutropenia i zaburzenia w zakresie funkcji limfocytów B i T oraz komórek NK. Połączenie neutropenii i niedoborów odporności sprawia, że pacjenci z tymi zespołami są podatniejsi na komplikacje po zakażeniach. Jednym z nich jest zespół hiper-IgM, w którym stężenia IgG i IgA są niskie, a podwyższone IgM. Nie wiadomo dlaczego występuje neutropenia, być może ma ona podłoże immunologiczne, mimo że nie stwierdza się przeciwciał przeciwko neutrofilom. Inne zespoły przebiegające z neutropenią i niedoborami odporności wymieniono w tabeli 6, a towarzyszące im objawy są bardzo pomocne w diagnostyce różnicowej tych rzadkich zespołów.

Gorączka neutropeniczna

Bardzo trudnym zagadnieniem jest skuteczne leczenie gorączkującego pacjenta z neutropenią. Mimo że opracowano szczegółowe wytyczne dla pacjentów z neutropenią występującą w przebiegu chemioterapii, to bardzo mało jest danych klinicznych dotyczących neutropenii niezwiązanej z leczeniem przeciwnowotworowym. Gorączka jest stanem, w którym ciepłota ciała przekracza 38,3°C lub wynosi co najmniej 38°C i trwa ponad 1 h. Większość autorów uzględniając nasilenie

neutropenii, wyróżnia trzy kategorie (tab. 8). Decyzja dotycząca leczenia i możliwej hospitalizacji zależy od prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia bakteryjnego, lokalizacji i ciężkości zakażenia, nasilenia samej neutropenii oraz prawdopodobieństwa osiągnięcia prawidłowych wartości neutrofilii w jakimś przedziale czasu. Ponadto, w momencie podejmowania decyzji należy uwzględnić wiek chorego, dostępność do wyspecjalizowanej opieki medycznej oraz wiarygodność i solidność opiekunów. W tabeli 8 przedstawiono początkowe postępowanie z chorym na neutropenię, oparte na wytycznych stosowanych w opiece nad chorymi poddawany chemioterapii, u których wystąpiła neutropenia, oraz uwagach hematologów dziecięcych i specjalistów chorób zakaźnych.

Zalecenia dotyczące wstępnego zastosowania antybiotyku o szerokim zakresie działania zależą od rodzaju szczepów bakteryjnych występujących w każdej społeczności i szpitalu oraz ich wrażliwości. Około dwóch trzecich wyizolowanych mikroorganizmów to bakterie Gram-dodatnie (tab. 9). Do czasu uzyskania wyników posiewu można podać jeden antybiotyk o szerokim zakresie działania, taki jak ceftazydim czy cefepim. Alternatywnie można stosować aminoglikozyd w połączeniu z antybiotykiem β-laktamowym, np. cefalosporyną trzeciej lub czwartej generacji, w celu objęcia ich działaniem przeciwbakteryjnym możliwie jak największej liczby szczepów chorobotwórczych. Kontrowersje budzi dodanie wankomycyny na początku leczenia, ale powinno się ją zastosować w przypadku podejrzenia zakażenia wywołanego znajdującymi się w danym środowisku opornymi bakteriami.

Szczególnym problemem dla lekarzy opiekujących się chorymi na neutropenię jest kwestia, kiedy można przerwać leczenie antybiotykami. Jeśli w posiewach

TABELA 8. Gorączka neutropeniczna

ANC	Etiologia gorączki	Postępowanie	Przychodnia/Szpital
1000-1 500/ μ l (1,0-1,5 \times 10 ⁹ /l) łagodna	Wirusowa (często)	Objawowe	Przychodnia
	Bakteryjne: zakażenie górnych dróg oddechowych (zapalenie zatok, ropny nieżyt nosa), zapalenie ucha środkowego, miejscowe zapalenie skóry	Wskazane antybiotyki doustnie	Przychodnia
	Bakteryjne zapalenie płuc, objawy uogólnione, zakażenie układu moczowego, zapalenie węzłów chłonnych	Posiew krwi Swoiste posiewy Dobranie antybiotyku zgodnie z antybiogramem Obserwacja w kierunku progresji zmian chorobowych	Przychodnia o ile nie ma progresji zmian
500-1000/ μ l (0,5-1,0 \times 10 ⁹ /l) umiarkowana	Wirusowa	Objawowe	Przychodnia
	Bakteryjne: zakażenie górnych dróg oddechowych (zapalenie zatok, ropny nieżyt nosa), zapalenie ucha środkowego, miejscowe zapalenie skóry	Posiewy krwi i inne posiewy Wskazane antybiotyki doustnie i dożylnie	Przychodnia/Szpital*
	Bakteryjne zapalenie płuc, objawy uogólnione, zakażenie układu moczowego, zapalenie węzłów chłonnych	Posiewy krwi Swoiste posiewy Ocena w kierunku posocznicy Pozajelitowe podawanie antybiotyków o szerokim zakresie działania	Szpital
<500/ μ l (0,5 \times 10 ⁹ /l) ciężka	Trzeba przyjąć, że jest to zakażenie bakteryjne	Posiewy krwi Swoiste posiewy Ocena w kierunku posocznicy Pozajelitowe podawanie antybiotyków o szerokim zakresie działania	Szpital

ANC – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

*Dzieci, u których występuje umiarkowana neutropenia i ogniska miejscowego zakażenia, mogą być leczone albo w warunkach przychodni, albo w szpitalu w zależności od typu choroby podstawowej i spodziewanego czasu potrzebnego do powrotu prawidłowych wartości ANC. Dzieci, u których występuje wrodzona/przewlekła neutropenia najprawdopodobniej odniosą korzyści z leczenia szpitalnego, ponieważ bez terapii cytokinami powrót prawidłowych wartości ANC jest mniej prawdopodobny. Przeciwnie, neutropenia wywołana zakażeniem wirusowym, na skutek działania przeciwciał lub ekspozycji na niektóre leki pozwala na leczenie ograniczonych ognisk zakażenia w warunkach przychodni.

krwi nie hoduje się bakterii i dziecko nie gorączkuje, można przerwać leczenie antybiotykami nawet wtedy, gdy neutropenia się utrzymuje. Jeśli posiewy są ujemne, ale dziecko nadal gorączkuje i utrzymuje się u niego neutropenia, zwykle kontynuuje się antybiotykoterapię. W czasie antybiotykoterapii, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych się normalizuje, gorączka zwykle szybko ustępuje. Jeśli posiewy są dodatnie, a dziecko nie gorączkuje i nie ma neutropenii, leczenie antybiotykami podawanymi doustnie można dokończyć w domu. Jeśli posiewy są dodatnie i dziecko nie gorączkuje, ale utrzymuje się u niego neutropenia, zwykle leczenie antybiotykami kończy się w warunkach szpitalnych. Dziecko obserwuje się jeszcze przez 24-48 h w szpitalu, zanim zostanie wypisane do domu. Utrzymująca się neutropenia wymaga wykonania opisanych wcześniej badań dodatkowych i zastanowienia się nad włączeniem do leczenia G-CSF, jeśli neutropenia jest nasiloną i często występującą zakażeniem.

Postępowanie w przypadku gorączki towarzyszącej ciężkiej neutropenii

Konieczna jest hospitalizacja chorych na ciężką neutropenię (gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż 500/ μ l (0,5 \times 10⁹/l), umiarkowaną neutropenię przebiegającą z ciężkim zakażeniem lub każdy stopień neutropenii, której towarzyszy obraz kliniczny przemawiający za chorobą, jak również po konsultacji z hematologiem dziecięcym i wyspecjalizowanym oddziałem chorób zakaźnych dzieci. Niemowlęta z neutropenią immunologiczną często mogą być leczone w warunkach ambulatoryjnych, ponieważ liczba granulocytów obojętnochłonnych może u nich przejściowo wzrastać. Hematolog może pomóc ustalić przyczynę wywołującą neutropenię, a specjalista chorób zakaźnych ustalić typ i wrażliwość zakażających bakterii w określonej społeczności. Jeśli pacjent jest badany w gabinecie, można pobrać krew na posiew (w kierunku bakterii tlenowych i beztlenowych), wykonać badanie moczu oraz pobrać mocz na posiew (nie powinno się używać cewnik-

TABELA 9. Czynniki bakteryjne wywołujące gorączkę neutropeniczną

Bakterie tlenowe (~90%)*

Gram-dodatnie ziarniaki (~45%)

Staphylococcus

Koagulazododatni (*S. aureus*)

Koagulazoujemny (*S. epidermidis* i inne)

Streptococcus

S. pneumoniae

S. pyogenes

z grupy viridans

Enterococcus faecalis/faecium

Gram-dodatnie laseczki (rzadko)

Corynebacterium sp

Gram-ujemne laseczki (~45%)

Escherichia coli

Klebsiella sp

Pseudomonas aeruginosa

Bakterie beztlenowe (4-5%) (często mieszane)

Gram-dodatnie ziarniaki (flora bakteryjna jamy ustnej)

Peptococci

Peptostreptococci

Gram-ujemne pałeczki

Bacteroides fragilis

Fusobacterium sp

*Odsetek obserwowany u chorych poddawanych chemioterapii, u których występuje obniżona odporność (Mathur P, Chaudry R, Kumar L, Kapil A, Dhawan B. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol.* 2002;19:267-272). Typy mikroorganizmów pochodzą z Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1997;25:551-573 i Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, USA: 1995-2007 (<http://www.merck.com/mmpe/sec14/ch178/ch178j.html>).

ka), można też od razu podać pierwszą dawkę antybiotyków. Jeśli jest to możliwe, powinno się zabezpieczyć i utrzymać drożność dostępu do dożyły. Pacjenta należy przewieźć karetką do szpitala, ponieważ po podaniu pierwszej dawki antybiotyków może dojść do wstrząsu septycznego.

Po dotarciu do oddziału ratunkowego należy sprawdzić drożność dojścia do żyły, ocenić parametry życiowe wraz z utlenowaniem krwi, wykonać pełne badanie morfologii krwi wraz z rozmazem i określeniem liczby płytek krwi oraz wykonać profil metaboliczny. Nie należy mierzyć temperatury w odbycie, wykonywać badania *per rectum* ani też podawać doodbytniczo leków, ponieważ istnieje ryzyko uogólnienia zakażenia w okolicy odbytu czy krocza. Bardzo ważne jest przeprowadzenie dokładnego badania jamy ustnej, błony śluzowej ust, płuc, brzucha oraz okolicy krocza i odbytu. Jeśli występują objawy ze strony układu oddechowego, należy wykonać badanie radiolo-

giczne klatki piersiowej, jednak przydatność tego badania może być ograniczona, gdyż u pacjentów z ciężkim niedoborem granulocytów obojętnochłonnych może nie występować widoczny naciek w płucach.

Wytyczne postępowania zapobiegawczego dla chorych na neutropenię

Rodzice dzieci chorych na neutropenię powinni skontaktować się z lekarzem w momencie wystąpienia każdej choroby przebiegającej z gorączką, aby zapewnić im szybką i odpowiednią opiekę. Rodzice muszą wiedzieć, co jest potrzebne do oceny stanu zdrowia dziecka (wywiad chorobowy, badania przedmiotowe, wartości morfologii krwi, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, posiewy krwi oraz inne posiewy) i jakie należy włączyć leczenie (zwykle stosowane w tych przypadkach antybiotyki oraz sposób ich podawania), gdyż może się tak zdarzyć, że nie będą w pobliżu dużego ośrodka medycznego, szczególnie gdy są np. w podróży. Może im być potrzebne zaświadczenie zezwalające na przewożenie na pokładzie samolotu środków medycznych w postaci zastrzyków, takich jak preparat G-CSF, strzykawek i igieł. Pacjent powinien mieć ze sobą aktualny dokument, w którym opisany jest jego stan wraz z wynikami badań laboratoryjnych oraz z telefonem do instytucji i lekarzy, którzy się nim opiekują.

Bardzo ważne jest utrzymanie higieny jamy ustnej i regularne kontrole stomatologiczne, szczególnie w przypadku pacjentów z przewlekłą postacią neutropenii, aby zapobiec przewlekłym zapaleniom dziąseł czy zębów. Występowaniu miejscowych zakażeń zapobiega właściwa pielęgnacja skóry, oczyszczanie powierzchni skaleczeń, otarć i krwiałków w sytuacji przerwania ciągłości skóry. Wszystkie szczepienia powinny być wykonywane zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień tak długo, jak występująca u pacjenta neutropenia nie ma związku z zespołem niedoborów odporności. Dzieci z upośledzoną czynnością limfocytów T lub B nie powinny być szczepione żywymi lub atenuowanymi szczepionkami. Zalecenia dotyczące określonych szczepień można znaleźć w publikacji American Academy of Pediatrics *Red Book*[®] oraz w *Pink Book* wydanej przez Centers for Disease Control and Prevention, „Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable Diseases.”

Dziecko z łagodną do umiarkowanej neutropenią powinno uczęszczać do przedszkola i szkoły, jednak powinno unikać kontaktu z innymi chorymi dziećmi. Dzieci z ciężką neutropenią lub z ciężkimi zakażeniami przebiegającymi z neutropenią w wywiadzie wymagają ściślejszej izolacji, aby zapobiec ekspozycji na czynniki zakaźne. W rodzinach, w których występuje wrodzona postać neutropenii, wskazane jest przeprowadzenie konsultacji genetycznych. Tymi badaniami należy również objąć rodzeństwo dziecka. Rodziny pacjentów z neutropenią mogą odczuwać znaczne obciążenie towarzyszące poczu-

ciu odpowiedzialności za chorobę dziecka, szczególnie gdy ma ona charakter wrodzony, czy też z powodu ekspozycji dziecka i powikłań w postaci występujących zakażeń, a opieka nad dzieckiem przewlekle chorym wiąże się z wielokrotnymi wizytami kontrolnymi u lekarza i pobytami w szpitalu. W większości oddziałów hematologii/onkologii dziecięcej zatrudnieni są pracownicy socjalni, rzecznicy rodziców oraz doświadczone pielęgniarki, którzy mogą udzielić różnorodnej pomocy rodzicom i ich dzieciom.

Podsumowanie

Neutropenię, która nie ma związku z toksycznym działaniem chemioterapii, stwierdza się w wielu sytuacjach klinicznych. Najczęstszymi nabytymi stanami, w których przebiegu dochodzi do rozwoju neutropenii, są zakażenia wirusowe, neutropenia towarzysząca różnorodnej farmakoterapii oraz neutropenia immunologiczna. Neutropenie wrodzone występują rzadziej i często mają cięższy przebieg. Należą do nich dominujący lub sporadyczny typ ciężkiej wrodzonej neutropenii (często przebiegającej z mutacjami genu *ELA2*), recesywny typ zespołu Kostmanna i zespół niewydolności szpiku np. niedokwistość Fanconiego. Cykliczna neutropenia może mieć ciężki przebieg, szczególnie w okresie występowania najniższych wartości granulocytów obojętnochłonnych. Szczególny niepokój budzi występowanie gorączki neutropenicznej, które wymaga natychmiastowej odpowiedniej oceny i zastosowania antybiotyków. Ryzyko ciężkiego zakażenia i prawdopodobieństwo powrotu do zdrowia zależą nie tylko od bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, ale również od czasu trwania neutropenii. Jeśli nie można się spodziewać powrotu liczby neutrofilów do wartości prawidłowych, np. w ciężkich neutropeniach wrodzonych, wskazane może być podanie preparatów G-CSF.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatric in Review*, Vol. 29, No. 1, January 2008, p. 12: Neutropenia in Pediatric Practice, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Aby zapoznać się z dodatkowym zalecanym piśmiennictwem zajrzyj na stronę www.pedsinreview.org w zakładce Neutropenia in Pediatric Practice.

Zalecane piśmiennictwo

- Atallah E, Schiffer CA. Granulocyte transfusion. *Curr Opin Hematol.* 2006;13:45–49
- Baehner RL. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. UpToDate. 2007. Available at: www.uptodate.com
- Bertuch AA, Strother D. Fever in children with non-chemotherapy-induced neutropenia. UpToDate. 2007. Available at: www.uptodate.com
- Bertuch AA, Strother D. Management of fever in children with non-chemotherapy-induced neutropenia. UpToDate. 2007. Available at: www.uptodate.com
- Beutler E, West C. Hematologic differences between African-American and whites: the roles of iron deficiency and alphas-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular volume. *Blood.* 2005; 106:740–745
- Boxer LA. Neutrophil abnormalities. *Pediatr Rev.* 2003;24:52–62
- Boxer LA, Stein S, Buckley D, Bolyard AA, Dale DC. Strong evidence for autosomal dominant inheritance of severe congenital neutropenia associated with *ELA2* mutations. *J Pediatr.* 2006;148:633–636
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis.* 1997;25:551–573
- Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet.* 2007;39:86–92
- Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol.* 2002;116:28–56
- Palmblad JEW, von dem Borne AEG Jr. Idiopathic, immune, infectious and idiosyncratic neutropenias. *Semin Hematol.* 2002;39:113–120
- Skokowa J, Germeshausen M, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14:22–28

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Ewa Bernatowska, Oddział Immunologii, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie



Morfologia krwi obwodowej jest chyba najczęściej wykonywanym badaniem służącym do wstępnej oceny stanu zdrowia. Trafna analiza wyników badania wskazuje wybór właściwej drogi postępowania. Artykuł George Segela i Jill Halterman zwraca uwagę na bardzo ważny element rozmazu krwi obwodowej, tj. ocenę prawidłowej

liczby granulocytów, która bardzo się różni w zależności od wieku dziecka. W artykule omawiane są również szczegółowo przyczyny granulocytopenii. Z perspektywy lekarza pierwszego kontaktu ważne jest, czy dziecko istotnie ma neutropenię, czy spadek ich liczby związany był tylko z zakażeniem. Analizując rozmaz

krwi obwodowej, warto pamiętać, że na sumaryczny wynik liczby granulocytów składa się bezwzględna liczba segmentów, pałek i nielicznych mniej dojrzałych form. Gdy dwukrotny wynik wykazuje wartości poniżej referencyjnych dla wieku, należy podjąć dalszą diagnostykę, która wyjaśni przyczynę neutropenii.

Chciałabym Koleżankom i Kolegom pediatrom i lekarzom pierwszego kontaktu przekazać sposób myślenia o neutropenii wynikający z ponad 30 lat doświadczeń pracy w Poradni Immunologii Klinicznej, Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, gdzie konsultowane są m.in. dzieci z neutropenią. Pozwoliło to na wprowadzenie pewnego porządku w procesie ustalania diagnozy neutropenii u dzieci. Już podczas pierwszej wizyty można wiele powiedzieć rodzicom, często już na wstępie dodając im otuchy. Postępujemy tu zgodnie z ogólną zasadą, myśląc w pierwszej kolejności o najczęstszych przyczynach analizowanego objawu, w tym przypadku neutropenii. Oto sposób rozumowania:

Autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt jest najczęstszą przyczyną neutropenii wieku niemowlęcego, dawniej określaną mianem przewlekłej łagodnej neutropenii, którą rozpoznaje się już po wyleczeniu zakażenia. W ostatnich latach jest coraz częściej rozpoznawaną jednostką chorobową, schorzeniem przemijającym samistnie, rzadko będącym przyczyną ciężkich zakażeń bakteryjnych mimo bezwzględnej liczby granulocytów nawet poniżej $200/\mu\text{l}$. Autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt rozpoznawana jest zwykle między 5 miesiącem a 5 rokiem życia.

Brak przeciwciał w badaniu nie oznacza, że ich nie ma, szczególnie gdy liczba granulocytów w momencie badania wynosi powyżej $500/\mu\text{l}$. Pracownia Cytoimmunologii Kliniki Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii, SPCSK w Warszawie, przy ul. Banacha 1a jest ośrodkiem o wieloletnim doświadczeniu, wykonującym oznaczenia allo- i autoprzeciwciał. W przypadku braku przeciwciał w badaniu nie ma potrzeby powtarzania oznaczeń. W ciągu 30 lat naszej działalności Kliniki i Oddziału Immunologii obecność przeciwciał identyfikowano rzadko, w późniejszym okresie spośród ponad 120 pacjentów z autoimmunizacyjną neutropenią niemowląt przeciwciała przeciwko neutrofilom stwierdzono tylko u 26.^{1,2} W przypadku ujemnego wyniku badania nie należy go powtarzać, może on wielokrotnie być ujemny. Oznaczenia przeciwciał są pracochłonne i drogie. Brak przeciwciał nie zmienia rozpoznania, dla jego potwierdzenia należy wykonać biopsję szpiku, aby określić tor dojrzewania linii granulocytarnej.

Mielogram jest bardzo ważnym badaniem potwierdzającym lub wykluczającym rozpoznanie autoimmunizacyjnej neutropenii. Tym badaniem wyklucza się ciężkie wrodzone postaci neutropenii. W autoimmunizacyjnej neutropenii, w przeciwieństwie do wrodzonych postaci, nie obserwuje się zahamowania dojrzewania układu granulocytarnego. Wystąpić może jedynie niewielkie zmniejszenie liczby segmentów obojętnochnonnych wynikające z przenikania przeciwciał do macierzy szpikowej.

Podsumowanie

Lekarz pierwszego kontaktu jako pierwszy zauważa nieprawidłowości w rozmazie krwi obwodowej. Powtórny wynik wskazujący na obniżenie liczby neutrofilii poniżej normy dla wieku, przy ogólnym dobrym stanie niemowlęcia/małego dziecka z wywiadem nieobciążonym poważnymi zakażeniami, z wysokim prawdopodobieństwem wskazuje na autoimmunizacyjną neutropenię niemowląt. Wykonanie biopsji szpiku jest tu niezbędne, aby wykluczyć ciężką postać wrodzonej neutropenii, gdzie brak dojrzałych form granulocytów (zahamowanie dojrzewania na poziomie mielocyту/metamielocyту) stwarza wysokie ryzyko zgonu, szczególnie u niemowląt, gdy niedobór odporności związany z wiekiem dotyczy w mniejszym lub większym stopniu całego układu odporności. W swojej codziennej pracy nie rozstaję się z tabelką, która określa wartości granulocytów poniżej normy dla wieku, ułatwiającą szybką weryfikację wyników badania.

TABELA Rozpoznanie neutropenii w zależności od wieku

Wiek	Liczba granulocytów
Noworodki (24 h)	<6000/ μl
Do 1 roku życia	<1000/ μl
1-8 rok życia	<1500 μl
Powyżej 8 roku życia	<1800 μl
Dorośli	<1800 μl

Piśmiennictwo

- Klaudel-Dreszler M, Bernatowska E. Chronic neutropenia in children – diagnostics, therapeutic management and prophylaxis. *Centr Eur J Immunol.* 2007;32 (4):226-233.
- Klaudel-Dreszler M, Pietrucha B, Skopczyńska H, Pac M, Kurenko-Deptuch M, Heropolitańska-Pliszka E, Wolska-Kuśnierz B, Maślanka K, Bernatowska E. Przewlekła neutropenia – doświadczenia własne Oddziału Immunologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie w lat 1985-2006. *Med Wieku Rozw.* 2007;11 (2):145-152.