

©Borgis

*Anna Adamowicz-Salach¹, Izabela Zdziechowicz¹, Magdalena Romiszewska¹, Bogumiła Michalewska²,
Monika Pelc-Kłopotowska², Michał Matysiak¹, Urszula Makowska³, Urszula Demkow³

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna u dzieci w pierwszym roku życia – doniesienie wstępne

Autoimmune hemolytic anemia in children in the first year of life – preliminary report

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

²Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Ewa Brojer

³Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Urszula Demkow

Słowa kluczowe

niemowlęta, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, autoprzeciwiactwa typu ciepłego, retikulocytopenia

Keywords

infants, autoimmune hemolytic anemia, warm antibodies, reticulocytopenia

Streszczenie

Niedokrwistości autoimmunohemolityczne (NAIH) należą do rzadko wykrywanych chorób. Nadmierne niszczenie krwinek czerwonych, a tym samym skrócenie czasu ich przeżycia spowodowane jest obecnością autoprzeciwiactw, które są do nich skierowane. U niemowląt i dzieci NAIH występuje z częstością 0,2 na 100 000/rok. Trudności w rozpoznaniu choroby i leczeniu spowodowane są między innymi tym, że NAIH nakłada się na tzw. niedokrwistość pierwszego kwartału. W tym okresie czas przeżycia krwinek czerwonych, typu płodowego, z hemoglobina F waha się od 65 do 90 dni.

W pracy przedstawiono trzy przypadki niedokrwistości autoimmunohemolitycznej u chłopców w wieku od 2 do 5 miesięcy, leczonych w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM w latach 2014-2015. Na podstawie badań serologicznych wykryto u nich obecność autoprzeciwiactw typu ciepłego. U wszystkich niemowląt w leczeniu stosowano kortykosteroidy, immunoglobuliny IgG we wlewach dożylnych oraz transfuzje koncentratu krwinek czerwonych. U jednego dziecka niedokrwistość autoimmunohemolityczna była dodatkowo powikłana wystąpieniem przejściowej retikulocytopenii. Po zastosowaniu erytropoetyny w trzech iniekcjach podskórnych w dawce 500 j./kg mc/tydzień uzyskano wzrost liczby retikulocyty.

W przypadku pierwszego chłopca 11 miesięcy od zastosowanego leczenia nie stwierdza się u niego żadnych cech hemolizy, morfologia krwi obwodowej jest prawidłowa. Dwaj pozostali chłopcy są nadal leczeni, przy czym u pierwszego z nich w badaniu serologicznym wykrywane są autoprzeciwiactwa, natomiast u ostatniego mimo klinicznych objawów hemolizy wyniki badania serologicznego są ujemne.

Summary

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a rarely diagnosed disease, especially in children. Increased destruction and decreased survival time of red blood cells is caused by autoantibodies directed against them. The incidence of AIHA among infants and children is 0.2 per 100 000 per year. Difficulties in diagnosis and proper treatment of AIHA in infants result from the simultaneous presence of other causes of anemia, e.g. anemia of the first quarter. During the first months of life the lifespan of red blood cells containing fetal hemoglobin is 65 to 90 days.

We report three cases of autoimmune hemolytic anemia in male infants aged between 2 and 5 months treated in the Department of Pediatrics, Hematology and Oncology of Medical University of Warsaw. Serological findings revealed the presence of warm type autoantibodies. In all cases therapy with corticosteroids, intravenous immunoglobulins (IVIG) and transfusion of packed red blood cells (pRBC) was applied. In one case AIHA was complicated with reticulocytopenia. The reticulocytes count increased after erythropoietin therapy, consisted of three subcutaneous injections in a dose of 500 U per kg per week.

Adres/address:

*Anna Adamowicz-Salach
Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii WUM
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel. +48 786-258-596
anadsal@poczta.onet.pl

In the first case, 11 months after completion of treatment there is no evidence of hemolysis and a complete blood count is within a normal range. Two other children continue therapy. In one patient autoantibodies are still present, while in the other one despite clinical features of hemolysis serological findings are negative.

Niedokrwistości autoimmunohemolityczne (NAIH) należą do chorób rzadko wykrywanych. Ich występowanie jest związane z zaburzeniami w układzie odpornościowym. Nadmierne niszczenie krwinek czerwonych, a tym samym skrócenie czasu ich przeżycia spowodowane jest obecnością autooprzeciwciał. Również u niemowląt i dzieci NAIH występuje rzadko, bo z częstością 0,2 na 100 000/rok (1-3). Przeważa wtórna postać, spowodowana przez inne choroby (53%), a w ponad jednej trzeciej przypadków jest to postać pierwotna. Śmiertelność wynosi u dzieci około 4%, wzrasta do 10%, jeżeli niedokrwistości towarzyszy immunologiczna małopłytkowość (zespół Evansa) (3). Podstawowa klasyfikacja NAIH związana jest z aktywnością autooprzeciwciał w określonej temperaturze *in vivo* oraz ich zdolnością do hemolizy lub aglutynacji w tych warunkach. Pozwala to na dokonanie podziału na autooprzeciwciała typu ciepłego i zimnego (1, 4-6).

Przedstawiamy trzy przypadki niemowląt w wieku od 2 do 5 miesięcy, leczonych w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM w latach 2014-2015, które zachorowały na niedokrwistość autoimmunohemolityczną z przeciwciałami typu ciepłego. Uwzględniono przebieg kliniczny choroby, trudności terapeutyczne, a zwłaszcza wystąpienie NAIH z retikulocytopenią.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1

Niemowlę pięciomiesięczne przeniesione zostało do Kliniki ze szpitala rejonowego. Podczas hospitalizacji z powodu nieżytu żołądkowo-jelitowego z gorączką i sączącymi zmianami skórnymi w przebiegu skazy atopowej, stwierdzono głęboką niedokrwistość. Stężenie Hgb wynosiło 7,1 g/dl, liczba krwinek czerwonych była obniżona do $1,17 \times 10^6/\mu\text{L}$. Na podstawie wykonanych badań serologicznych rozpoznano niedokrwistość autoimmunohemolityczną z przeciwciałami typu ciepłego. Przetoczono koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) i rozpoczęto podawanie kortykosteroidów dożylnie. W trzeciej dobie pobytu, wobec tendencji do dalszej anemizacji, dziecko przyjęto do tutejszego oddziału.

Przy przyjęciu stan ogólny chłopca był dobry, w badaniu fizykalnym stwierdzano bladość skóry, przyśpieszoną czynność serca. Narządy jamy brzusznej – wątroba i śledziona – nie były powiększone. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono obniżenie stężenia Hgb do 8,8 g/dl, liczba krwinek czerwonych wynosiła $2,33 \times 10^6/\mu\text{L}$. Liczba retikulocytów wzrosła do 13,43%, a bezwzględna liczba (ang. *absolute reticulocyte count* – ARC) wynosiła $0,317 \times 10^6/\mu\text{L}$. Liczba krwinek białych wzrosła do $23,9 \times 10^3/\mu\text{L}$, liczba płytek krwi była w normie. CRP, stężenie bilirubiny, aktywność aminotrans-

feraz i LDH były prawidłowe. Wykluczono zakażenie EBV (wirus Epsteina-Barr), CMV (wirus cytomegalii) i HCV (wirus zapalenia wątroby typu C). Badania USG jamy brzusznej i przezciemiączkowe były prawidłowe.

W badaniu serologicznym bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) był dodatni. Na krwinkach stwierdzono autooprzeciwciała klasy IgG i składnik dopełniacza C3d. W surowicy wykrywano autooprzeciwciała typu ciepłego z większym powinowactwem do krwinek z antygenem e (z układu Rh) niż do krwinek bez tego antygeny. Fenotyp krwinek dziecka – DccEe K-. Na podstawie wykonanych badań zalecano przetaczanie krwinek o fenotypie DccEE K-. W leczeniu kontynuowano kortykosteroidy w postaci dożylniej, w dawce odpowiadającej 2 mg prednisonu/kg mc/dobę. Ze względu na nieskuteczność terapii i pogłębienie niedokrwistości: Hgb 8,3 g/dl, krwinki czerwone $1,65 \times 10^6/\mu\text{L}$, retikulocyty 18,8% (ARC = $0,311 \times 10^6/\mu\text{L}$), chłopcu przetoczono koncentrat krwinek czerwonych (KKCz). Dodatkowo, przez trzy kolejne dni stosowano immunoglobulinę (IgGiv) w łącznej dawce 2 g/kg mc. Po 10 dniach pobytu w Oddziale chłopiec został wypisany do domu. Stężenie Hgb wzrosło do 13,0 g/dl, liczba krwinek czerwonych była obniżona ze względu na obecność agregatów i wynosiła $2,03 \times 10^6/\mu\text{L}$, retikulocyty obniżyły się do 3,69% (ARC = $0,085 \times 10^6/\mu\text{L}$). Zalecono kontynuowanie podawania prednisonu w zmniejszonej dawce 1,5 mg/kg mc/dobę. Po dwóch tygodniach w kontrolnej morfologii stwierdzono stężenie Hgb 12,3 g/dl, liczba krwinek czerwonych wynosiła $3,65 \times 10^6/\mu\text{L}$, liczba retikulocytów 4,03% (ARC = $0,148 \times 10^6/\mu\text{L}$). Rozpoczęto dalszą modyfikację dawki prednisonu. Po 2 miesiącach od zachorowania uzyskano normalizację układu czerwonokrwinkowego, stężenie Hgb wynosiło 11,3 g/dl, liczba krwinek czerwonych $3,87 \times 10^6/\mu\text{L}$, retikulocyty 6,1% (ARC = $0,236 \times 10^6/\mu\text{L}$). W badaniu serologicznym BTA nadal był dodatni, na krwinkach czerwonych obecne były autooprzeciwciała klasy IgG oraz składnik dopełniacza C3d. Ponownie wystąpiło nasilenie hemolizy, po zwiększeniu dawki kortykosteroidów stężenie hemoglobiny i liczba krwinek czerwonych zaczęły stopniowo rosnać. Wobec ustępowania niedokrwistości, po 5 miesiącach leczenia całkowicie odstawiono kortykosteroidy. W morfologii krwi obwodowej stężenie Hgb wynosiło 13,0 g/dl, liczba krwinek czerwonych $4,82 \times 10^6/\mu\text{L}$. Chłopiec nadal pozostaje pod opieką Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii w Warszawie. W badaniach kontrolnych, po roku od zachorowania, nie stwierdzano niedokrwistości, stężenie Hgb utrzymywało się na poziomie 12,0 g/dl, liczba krwinek czerwonych wynosiła $4,63 \times 10^6/\mu\text{L}$, retikulocytów 1,35% (ARC = $0,063 \times 10^6/\mu\text{L}$). Wyniki badań

laboratoryjnych – stężenia hemoglobiny i liczby krwinek czerwonych w trakcie obserwacji przedstawiono na rycinie 1.

Przypadek 2

Prawie dwumiesięczne niemowlę płci męskiej przyjęto do naszej Kliniki z powodu wykrycia głębokiej niedokrwistości. W badaniach morfologii krwi obwodowej wykonanych ambulatoryjnie stwierdzono, że stężenie Hgb wynosiło 4,6 g/dl, a liczba krwinek czerwonych obniżyła się do $1,4 \times 10^6/\mu\text{L}$.

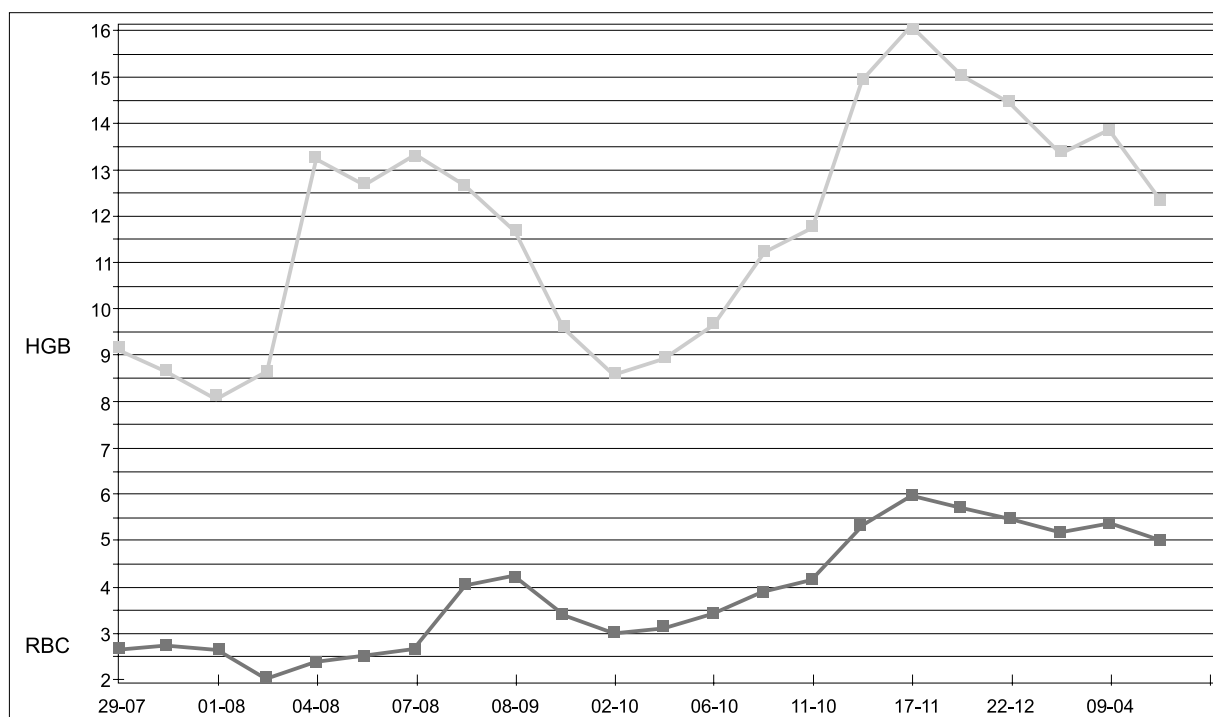
Niemowlę było urodzone z ciąży I, o czasie, siłami natury, w dobrym stanie ogólnym. Do 23. doby życia z powodu podejrzenia infekcji wewnątrzmacicznej wymagało hospitalizacji w oddziale patologii noworodka. W 5. tygodniu życia chłopiec ponownie został przyjęty do szpitala z powodu zapalenia oskrzelików wywołanego przez RSV (ang. *respiratory syncytial virus*). W trakcie leczenia wystąpiła niedokrwistość, konieczne było wykonanie transfuzji uzupełniającej. Po powrocie do domu rozwijał się prawidłowo. Na kilka dni przed przyjęciem do szpitala został zaszczepiony szczepionką poliwalentną.

Przy przyjęciu do Kliniki chłopiec był w stanie ogólnym dość dobrym. W badaniu fizykalnym stwierdzono zażółcenie powłok skórnych i tachykardię do 180 skurczów/min. Nie stwierdzono powiększenia narządów mięjszowych. Wykonano badania laboratoryjne, w których potwierdzono obniżenie stężenia Hgb do 4,8 g/dl. Liczba krwinek czerwonych wynosiła $1,47 \times 10^6/\mu\text{L}$. Obecność retikulocytów była zwiększona do 5,61%, a ich bezwzględna liczba wynosiła $0,1407 \times 10^6/\mu\text{L}$. Zwiększyła się liczba krwinek białych do $21,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ oraz płytek krwi do $785 \times 10^3/\mu\text{L}$. CRP wynosiło

2,1 mg/dl. Stężenie bilirubiny wzrosło do 6,4 mg/dl. Aktywność aminotransaminaz i LDH były w normie. U chłopca wykluczono infekcję CMV i EBV. Badania USG jamy brzusznej i przeziemiążkowe były prawidłowe.

Poszukując przyczyn niedokrwistości wykonano badania serologiczne, w których BTA był dodatni, na krwinkach czerwonych wykryto obecność auto-przeciwciał typu ciepłego klasy IgG oraz składniki dopełniacza C3c i C3d. Rozpoznano niedokrwistość autoimmunohemolityczną z przeciwciałami typu ciepłego. Krwinki czerwone miały fenotyp dccee K-MNss Jk(a+b-) Fy(a+b+). Zalecano dobieranie do przetoczeń krwi o fenotypie RhD-, C-, E-, K-, S-, Jk(b-). Leczenie rozpoczęto od transfuzji KKCz dobieranego w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Jednocześnie, biorąc pod uwagę bardzo młody wiek dziecka, początkowo zastosowano IgGiv we wlewach dożylnych w łącznej dawce 2 g/kg mc/curację, uzyskując przejściowo poprawę. W 6. dobie leczenia stężenie Hgb wzrosło do 10,0 g/dl, liczba krwinek czerwonych wynosiła $3,05 \times 10^6/\mu\text{L}$. Retykulocyty obniżyły się do 3,04% (ARC = $0,0926 \times 10^6/\mu\text{L}$). Natomiast w kolejnym tygodniu pobytu w Klinice ponownie nastąpiło nasilenie hemolizy. Stężenie Hgb wynosiło 7,4 g/dl, liczba krwinek czerwonych obniżyła się do $2,17 \times 10^6/\mu\text{L}$. Konieczna była druga transfuzja KKCz. Ze względu na ciężki przebieg choroby podjęto decyzję o włączeniu do leczenia kortykosteroidów, w postaci dożylnej, a następnie doustnie prednison i jego zamiennik deflazacort, w początkowej dawce 7,5 mg/kg/24 h, która następnie przy cechach zmniejszania hemolizy była obniżana do 1 mg/kg/24 h.

Po 4 tygodniach leczenia ponownie wystąpiło pogorszenie. Stężenie Hgb obniżyło się do 8,5 g/dl, liczba



Ryc. 1. Przypadek 1. Zmiany w stężeniu hemoglobiny i liczbie krwinek czerwonych w trakcie obserwacji

krwinek czerwonych wynosiła $1,81 \times 10^6/\mu\text{L}$. Retykuloocyty wzrosły do 14,84% ($\text{ARC} = 0,3364 \times 10^6/\mu\text{L}$). Chłopiec otrzymał trzecią transfuzję dobieranego KKCz. Powtórzono infuzję IgGiv. Kontynuowano podawanie kortykosteroidów. W wyniku stosowanego leczenia uzyskano stopniowo poprawę parametrów czerwono-krwinkowych. Po 6 tygodniach hospitalizacji chłopiec został wypisany do domu. W dniu wypisu stężenie Hgb wzrosło do 11,4 g/dl, liczba krwinek czerwonych wynosiła $3,20 \times 10^6/\mu\text{L}$. Utrzymywała się zwiększona liczba retykuloocytów – 9,25% ($\text{ARC} = 0,296 \times 10^6/\mu\text{L}$). Utrzymano stosowanie kortykosteroidów – deflazocortu, doustnie w dawce 1 mg/kg mc/dobę. Po uzyskaniu normalizacji krwinek czerwonych rozpoczęto stopniowe zmniejszanie dawki leku.

Po 6 miesiącach od zachorowania zaczęto obserwować obniżanie się stężenia Hgb i liczby krwinek czerwonych. Bezpośredni test antyglobulinowy był dodatni. Na krwinkach wykryto autoprzeciwciała klasy IgG oraz składnik dopełniacza C3d. W surowicy stwierdzono autoprzeciwciała typu ciepłego. Wymagało to weryfikacji stosowanego leczenia i modyfikacji dawki deflazocortu.

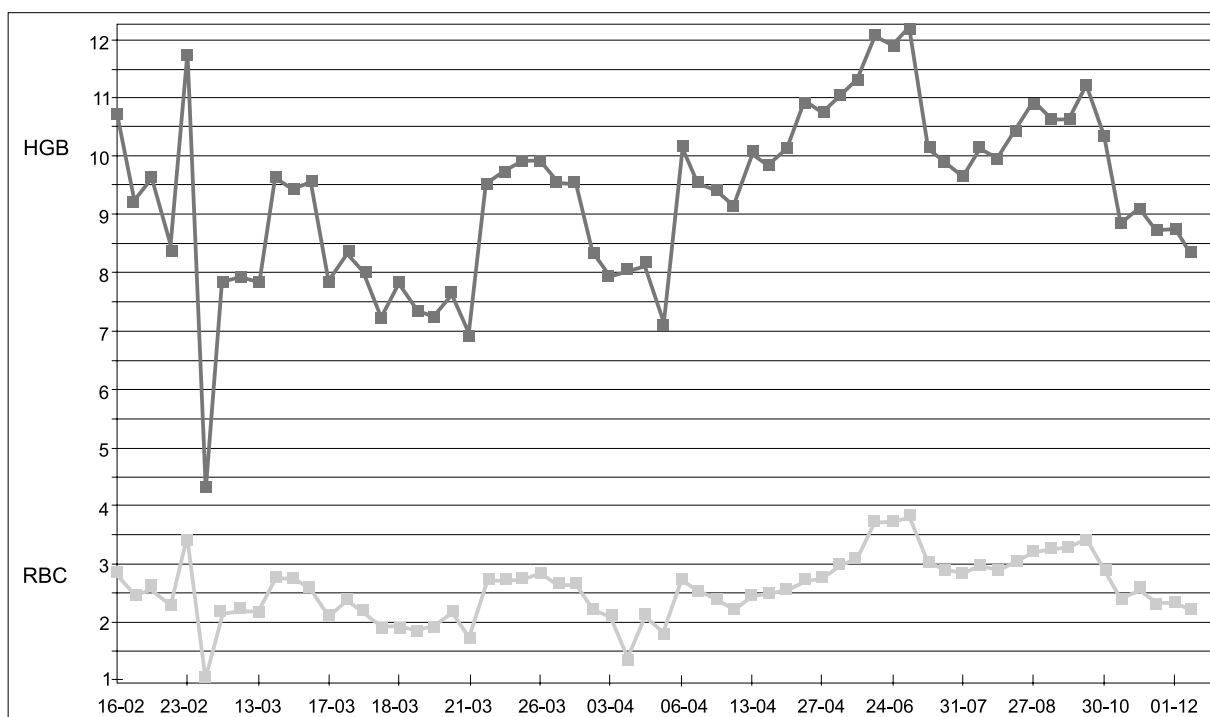
Chłopiec, obecnie dziesięciomiesięczny, po ośmiu miesiącach od początku leczenia nadal pozostaje pod opieką Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii. Rozwija się prawidłowo. W kontrolnej morfologii stężenie Hgb wynosiło 9,6 g/dl, liczba krwinek czerwonych $3,04 \times 10^6/\mu\text{L}$. Retykuloocyty stanowiły 13,09% ($\text{ARC} = 0,397 \times 10^6/\mu\text{L}$). W badaniu USG jamy brzusznej wątroba i śledziona nie są powiększone. Nadal otrzymuje deflazocort w dawce 1 mg/kg mc/dobę. Na rycinie 2 przedstawiono wyniki stężenia hemoglobiny i liczby krwinek czerwonych podczas dotychczasowej obserwacji i leczenia pacjenta.

Przypadek 3

Niemowlę czteromiesięczne dotychczas zdrowe, urodzone siłami natury w 36. tygodniu ciąży zostało przyjęte do Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii w trybie nagłym z powodu nasilającej się niedokrwistości. Kilka dni przed hospitalizacją rozpoczęto stosowanie preparatów żelaza i witamin krwiotwórczych. Szczepiony zgodnie z kalendarzem szczepień.

Przy przyjęciu do Oddziału był w stanie ogólnym dobrym, zaadaptowany do niedokrwistości, zjadał chętnie, był aktywny. W badaniu fizykalnym z odchył od stanu prawidłowego stwierdzono nieznaczną błądź powłok. Nie stwierdzono obecności tachykardii i powiększenia narządów mięsaszowych jamy brzusznej. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stężenie Hb wynosiło 8,1 g/dl, liczba krwinek czerwonych $2,89 \times 10^6/\mu\text{L}$. Retykuloocyty stanowiły 4,19% ($\text{ARC} = 0,12 \times 10^6/\mu\text{L}$). Liczba krwinek białych i płytek krwi była prawidłowa. Stężenie CRP wynosiło 0,6 mg/dl. Aktywność aminotransaminaz, LDH i bilirubiny były w normie. W badaniu serologicznym BTA był dodatni, krwinki czerwone opłaszczane autoprzeciwciałami klasy IgG oraz składnikami dopełniacza C3d. W surowicy wykryto obecność autoprzeciwciał typu ciepłego. Fenotyp krwinek – dccee K-. W razie transfuzji zalecono dobierać krew RhD ujemną C-, E-, K-. U chłopca rozpoznano niedokrwistość autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu ciepłego. Nie wykryto zakażenia CMV i EBV. W USG jamy brzusznej poza zaznaczonym układem kielichowo-miedniczkowym nerki lewej nie stwierdzono innych zmian.

W leczeniu zastosowano początkowo IgGiv w dawce 2 g/kg mc/kurację oraz wobec tendencji do pogłębiania się niedokrwistości kortykosteroidy, początkowo



Ryc. 2. Przypadek 2. Zmiany w stężeniu hemoglobiny i liczbie krwinek czerwonych w trakcie obserwacji

dożylnie, następnie doustnie. Dawka w przeliczeniu na prednison wynosiła 1,5 mg/kg mc/dobę. Chłopiec nie wymagał stosowania transfuzji krwi. Po 9 dniach leczenia wypisany został do domu. W kontrolnej morfologii stężenie Hgb wzrosło do 9,7 g/dl, liczba krwinek czerwonych wynosiła $3,54 \times 10^6/\mu\text{L}$. Retykulocyty utrzymywały się na tym samym poziomie, stanowiły 3,95% (ARC = $0,135 \times 10^6/\mu\text{L}$). W dalszym ciągu stosowano kortykosteroidy, w stopniowo zmniejszającej się dawce.

Po miesiącu od zachorowania chłopiec został ponownie przyjęty do Kliniki w średnim stanie ogólnym, z głęboką niedokrwistością. Stężenie Hgb obniżyło się do 4,6 g/dl, krwinki czerwone do $1,67 \times 10^6/\mu\text{L}$. Jednocześnie obserwowano zmniejszenie ilości retykulocytów, początkowo do 3,5% (ARC = $0,059 \times 10^6/\mu\text{L}$), następnie do 0,09% (ARC = $0,002 \times 10^6/\mu\text{L}$). Wykluczono zakażenie CMV, EBV i parwowirusem B19. Dwukrotnie, w odstępach czterotygodniowych, stosowano IgG w dawce 2 g/kg mc oraz kortykosteroidy w dawce 2 mg/kg mc, z krótkotrwałym wzrostem dawki do 10 mg/kg mc. Z powodu nasilania się objawów hemolizy i pogłębiania niedokrwistości przy towarzyszącej retykulocytopenii podjęto decyzję o włączeniu do leczenia erytropoetyny w dawce 500 j./kg mc/tydzień, którą stosowano podskórnie 3 razy w tygodniu. Chłopiec otrzymał łącznie 8000 j. erytropoetyny. Dodatkowo, z powodu narastania niedokrwistości 7 razy przetaczano dobierany koncentrat krwinek czerwonych. Zastosowane leczenie pozwoliło na uzyskanie poprawy parametrów czerwonych. Pobyt w Klinice był powikłany wzrostem aktywności aminotransferaz, alaninowej (GPT) do 347 U/L i asparaginowej (GOT) do 98 U/L. W USG jamy brzusznej stwierdzano po-

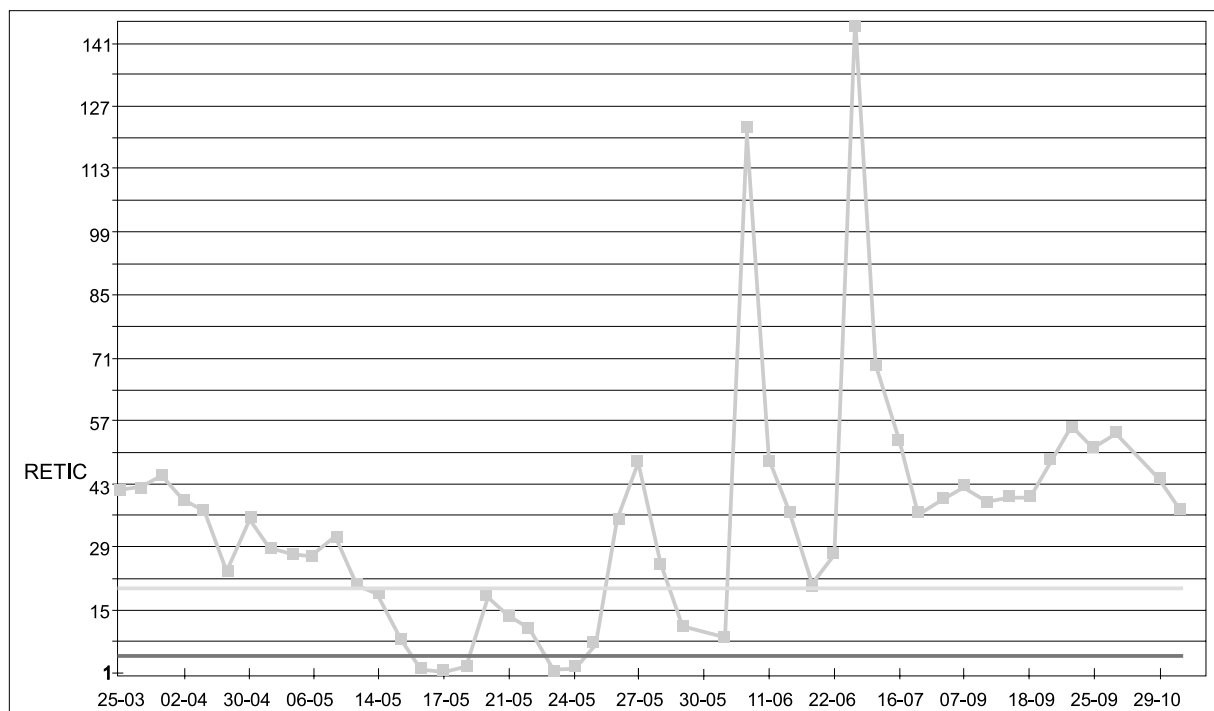
większoną wątrobę o podwyższonej echogeniczności, śledzona była jednorodna, niepowiększona. Po 7 tygodniach leczenia chłopiec został wypisany z Oddziału. W kontrolnej morfologii stężenie Hgb wynosiło 10,7 g/dl, liczba krwinek czerwonych wzrosła do $3,60 \times 10^6/\mu\text{L}$. Retykulocyty stanowiły 2,75% (ARC = $0,099 \times 10^6/\mu\text{L}$). Na rycinie 3 przedstawiono zmiany w ilości retykulocytów w trakcie leczenia.

Chłopiec obecnie jedenastomiesięczny, po upływie ośmiu miesięcy od zachorowania nadal pozostaje pod opieką Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii. W kontrolnej morfologii stężenie Hgb wynosi 9,1 g/dl, liczba krwinek czerwonych $3,16 \times 10^6/\mu\text{L}$. Liczba retykulocytów utrzymuje się na podwyższonym poziomie 4,82% (ARC = $0,152 \times 10^6/\mu\text{L}$). Aktywność aminotransferaz jest prawidłowa, LDH wynosi 1072 U/L, stężenie bilirubiny – 1,8 mg/dl. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdza się nieznaczne powiększenie wątroby, o prawidłowej echogeniczności.

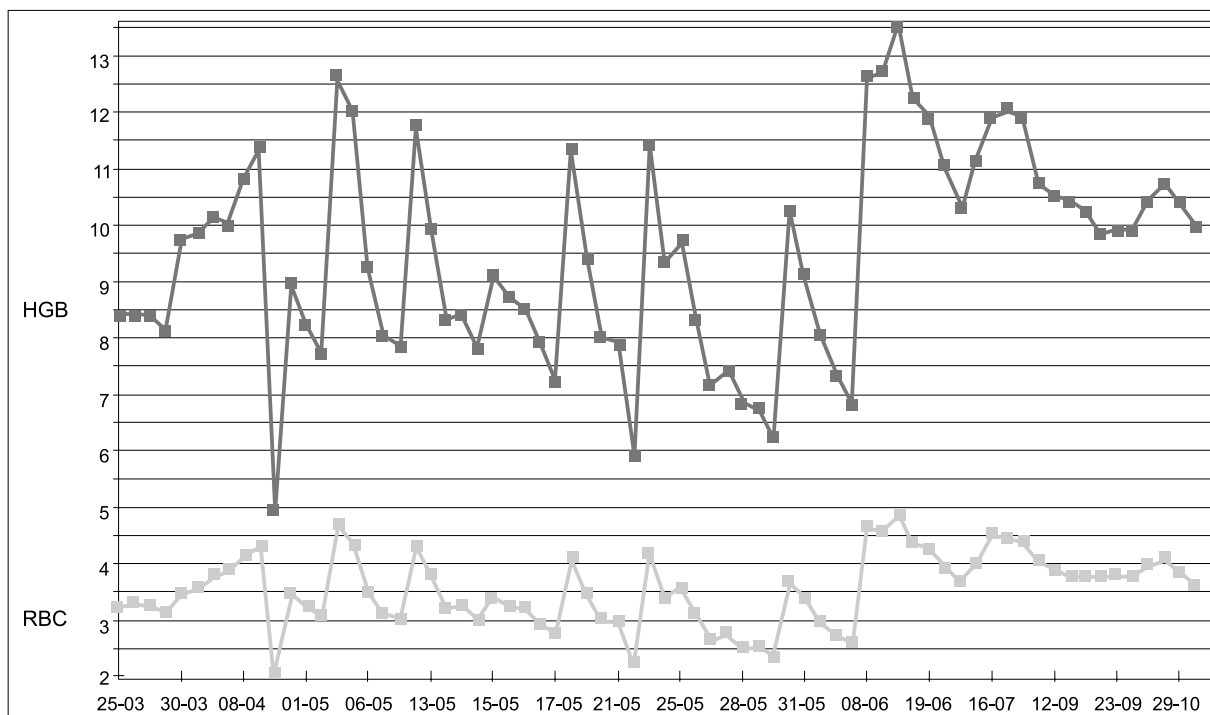
W badaniu serologicznym wykonanym w szóstym i ósmym miesiącu od zachorowania BTA był ujemny. Autoprzeciwciał i alloprzeciwciał odpornościowych do krwinek czerwonych nie wykryto. Wobec utrzymującej się niedokrwistości, mimo negatywnego wyniku badania serologicznego, chłopiec nadal otrzymuje deflazacort, obecnie w dawce 0,5 mg/kg mc/dobę. Przy próbie jej dalszego zmniejszania obserwuje się tendencję do obniżania wartości czerwonych. Na rycinie 4 przedstawiono wyniki stężenia hemoglobiny i liczby krwinek czerwonych podczas dotychczasowej obserwacji i leczenia pacjenta.

DYSKUSJA

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna może stanowić zagrożenie zdrowia i życia pacjenta, zwłaszcza



Ryc. 3. Przypadek 3. Zmiany liczby retykulocytów w trakcie obserwacji



Ryc. 4. Przypadek 3. Zmiany w stężeniu hemoglobiny i liczbie krwinek czerwonych w trakcie obserwacji

cza gdy dotyczy dzieci wczesnym okresie życia. Trudności w rozpoznaniu choroby i leczeniu spowodowane są między innymi tym, że NAIH nakłada się na tzw. niedokrwistość pierwszego kwartału. W tym okresie czas przeżycia krwinek czerwonych, typu płodowego, z hemoglobina F waha się od 65 do 90 dni. Czynność krwiotwórcza szpiku jest zmniejszona, stężenie wytwarzanej w nerkach erytropoetyny zaczyna się zwiększać dopiero od około 3. miesiąca życia. Dlatego na przełomie 2. i 3. miesiąca życia stwierdza się u niemowląt najniższe wartości stężenia hemoglobiny i liczby krwinek czerwonych. Większa tolerancja dla niedokrwistości i często brak niepokojących objawów ze strony niemowlęcia prowadzą do późniejszego rozpoznania głębokiej niedokrwistości, jak to miało miejsce u dziecka w przypadku drugim.

Niedokrwistość autoimmunologiczna, zwłaszcza u niemowląt, występuje rzadko. W materiale własnym Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii w latach 2004-2014 na 54 chorych dzieci NAIH rozpoznano u jednego niemowlęcia. Była ona spowodowana obecnością przeciwciał klasy IgG typu ciepłego (7). W piśmiennictwie, Vaglio i wsp. po analizie 100 przypadków niedokrwistości hemolitycznej u dzieci stwierdzili, że występowała ona w przedziale wieku od 6 miesięcy do 16 lat (średnia wieku 8 lat) (8). Choroba rzadko występuje w pierwszym półroczu życia. Natomiast Aladjidi i wsp. w wielośrodkowej analizie 265 dzieci zauważyli, że po raz pierwszy w badanej grupie niemowlęta stanowiły 21% chorych (9). Motta i wsp. opisali ciężką NAIH z autoprzeciwciałami IgG na krwinkach, rozpoznaną u noworodka 9 godzin po urodzeniu. Niemowlę, oprócz leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów i podania IgGiv, wymagało licznych transfuzji krwinek czerwonych do 6. miesiąca życia (16).

Rozpoznanie NAIH z przeciwciałami typu ciepłego wymaga przede wszystkim zastosowania kortykosteroidów, ponieważ po IgGiv uzyskuje się jedynie krótkotrwałą poprawę (1-3). Stosowane leczenie wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań typowych dla kortykosteroidów. Dlatego konieczne jest szybkie zmniejszanie ich dawki, wraz z wystąpieniem wzrostu stężenia hemoglobiny i liczby krwinek czerwonych. Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych ograniczone jest wyłącznie do sytuacji wystąpienia głębokiej niedokrwistości. U niemowląt opornych na leczenie kortykosteroidami zahamowanie hemolizy, a nawet całkowite wyleczenie NAIH osiągnięto dopiero po leczeniu rytuksymabem (17, 18).

Na uwagę zasługuje przypadek chłopca, u którego NAIH powikłane było retykulocytopenią. Jej wystąpienie zawsze zwiększa zagrożenie chorego. Zazwyczaj spadek liczby retykulocytów zawiązany jest z zakażeniem PVB19 (10, 11). Na podstawie wykonanych badań (PCR) wykluczono zakażenie PVB19, jak również CMV i EBV. Istnieje hipoteza, że retykulocytopenia może być spowodowana przez autoimmunologiczną erytroblastopenię, spowodowaną uszkodzeniem komórek progenitorowych w szpiku. Opierając się na informacjach uzyskanych z piśmiennictwa, z których wynikało, że u dorosłych chorych z NAIH i retykulocytopenią uzyskano poprawę po włączeniu do leczenia erytropoetyny, zastosowano schemat leczenia stosowany w leczeniu głębokiej niedokrwistości pierwszego kwartału (12, 13). Zastosowano erytropoetynę w dawce 500 j./kg mc/tydzień, uzyskując poprawę i normalizację retykulocytów.

U żadnego z chłopców nie udało się wykazać bezpośredniej przyczyny wystąpienia niedokrwistości hemo-

litycznej. W pierwszym przypadku obciążające może być współistnienie skazy atopowej. Natomiast u pozostałych dwóch chłopców nie wykryto bezpośredniego związku. Wydaje się również, że wystąpienia NAIH nie należy wiązać ze szczepieniami (14, 15).

W przedstawionym materiale, w przypadku pierwszego chłopca 11 miesięcy od zastosowanego leczenia nie stwierdza się u niego żadnych cech hemolizy, morfologia krwi obwodowej jest prawidłowa. Dwaj pozostali chłopcy nadal wymagają leczenia, przy czym

u pierwszego z nich wciąż w badaniu serologicznym wykrywane są przeciwciała, natomiast u ostatniego mimo klinicznych objawów hemolizy wyniki badania serologicznego są ujemne.

WNIOSKI

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna w pierwszym półroczu życia może stanowić trudny problem kliniczny i terapeutyczny, związany z możliwością nawrotu hemolizy.

PIŚMIENNICTWO

- Petz LD, Garratty G: Immune hemolytic anemias. Elsevier Inc., Philadelphia 2004.
- Lechner K, Jäger U: How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 116: 1831-1838.
- Zannella A, Barcellini W: Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Haematologica* 2014; 90: 1547-1554.
- Adamowicz-Salach A, Fabjańska-Mitek J: Niedokrwistości autoimmunohemolityczne. [W:] Socha J (red.): Choroby autoimmunologiczne u dzieci. PZWL, Warszawa 2005.
- Adamowicz-Salach A: Niedokrwistości autoimmunohemolityczne. [W:] Chybicka A, Sawicz-Birkowska K (red.): Onkologia i hematologia dziecięca. Wyd. I. PZWL, Warszawa 2008: 879-883.
- Michalewska B: Niedokrwistości autoimmunohemolityczne. [W:] Korsak J, Łętowska M (red.): Transfuzjologia kliniczna. α-medica Press, Białsko-Biała 2009: 87-100.
- Wołowicz M, Adamowicz-Salach A, Gołębiewska-Staroszczyk S et al.: Autoimmune hemolytic anemia in children during 2004-2014 in the Department of Pediatrics, Hematology and Oncology, Warsaw Medical University. *Pol Ann Med* 2015; 22: 119-123.
- Vaglio S, Arista MC, Perrone MP et al.: Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases. *Transfusion* 2007; 47: 50-54.
- Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T et al.: New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia. *Haematologica* 2011; 96: 655-663.
- Jastaniah WA, Pritchard SL, Wu JK et al.: Hyperuricemia and reticulocytopenia in association with autoimmune hemolytic anemia in two children. *Am J Clin Path* 2004; 122: 849-854.
- Blackall DP: Warm-reactive autoantibodies in pediatric patients: clinical and serologic correlation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 792-796.
- Arbach O, Funck R, Seibt F, Salama A: Erythropoietin may improve anemia in patients with autoimmune hemolytic anemia associated with reticulocytopenia. *Transfus Med Hemother* 2012; 39: 221-223.
- Salama A, Hartnack D, Lindemann H-W et al.: The effect of erythropoiesis-stimulating agents in patients with therapy-refractory autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2014; 41: 462-468.
- Shattner A: Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005; 23: 3876-3886.
- Naleway AL, Belongia EA, Donahue JG: Risk of immune hemolytic anemia in children following immunization. *Vaccine* 2009; 27: 7394-7397.
- Motta M, Cavazza A, Migliori C et al.: Autoimmune haemolytic anaemia in a newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88, www.archdischild.com. Downloaded: <http://fn.bmj.com/>.
- Zecca M, Nobili B, Ramenghi U et al.: Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003; 15: 101.
- Svahn J, Fioredda F, Calvillo M et al.: Rituximab-based immunosuppression for autoimmune haemolytic anaemia in infants. *Brit J Haematol* 2009; 145: 96-100.

otrzymano/received: 04.01.2016
zaakceptowano/accepted: 29.01.2016