Autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt - najczęstsza przyczyna przewlekłej neutropenii u dzieci młodszych. Propozycja algorytmu diagnostycznego i terapeutycznego

Autoimmune neutropenia of infancy - the most frequent cause of chronic neutropenia in the youngest children. The proposal of diagnostic and therapeutic algorithm

Maja Klaudel-Dreszler[1], Barbara Pietrucha[2], Edyta Heropolitańska-Pliszka[2], Krzysztof Kałwak[4]

[1] Klinika Gastrologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa"

[2] Klinika Immunologii, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa

[3] Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Local Liason Phisician w Polsce z ramienia SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

STRESZCZENIE

Przewlekła neutropenia występuje w wieku rozwojowym częściej niż do tej pory sądzono. Obecnie znamy około 30 przyczyn, które ją wywołują; wśród nich: niedożywienie, zakażenia, leki, związki chemiczne, promieniowanie jonizujące oraz defekty genetyczne. Przegląd piśmiennictwa oraz doświadczenia własne autorów pracy wskazują na rosnącą liczbę rozpoznań autoimmunizacyjnej neutropenii niemowląt (AIN), uważanej za główną przyczynę przewlekłej neutropenii u dzieci poniżej 5. r.ż. AIN cechuje często wielomiesięczna ciężka neutropenia, zwykle łagodny przebieg kliniczny oraz spontaniczna remisja. Diagnoza AIN, potwierdzona wykryciem przeciwciał przeciwgranulocytarnych, jest istotna, gdyż pozwala wykluczyć inne poważne postacie przewlekłej neutropenii, w tym ciężką wrodzoną neutropenię, wiążącą się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia u dziecka ciężkich zakażeń oraz ostrej białaczki szpikowej.

Autorzy podjęli próbę stworzenia algorytmu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego dla dzieci z przewlekłą neutropenią, u których w ramach diagnostyki różnicowej należy uwzględnić AIN. ***Standardy Medyczne/Pediatria*** ■ 2013 ■ T. 10 ■ 407-419

SŁOWA KLUCZOWE: ■ DZIECI ■ NEUTROPENIA ■ PRZECIWCIAŁA PRZECIWGRANULOCYTARNE ■ CZYNNIK WZROSTU KOLONII GRANULOCYTARNYCH

ABSTRACT

Chronic neutropenia is more frequent in children than it has been thought before. Currently approximately 30 different causes of prolonged neutropenia are known; among them starvation, infections, drugs, chemical compounds, radiation and genetic defects. Both, the review of the literature and authors' own experience suggest that autoimmune neutropenia of infancy (AIN) has been more often diagnosed lately. AIN seems to be the most frequent cause of chronic neutropenia in children below 5 years of age. It is characterized by severe neutropenia, usually mild clinical course and spontaneous remission. The diagnosis of AIN, confirmed by detection of antigranulocytic antibodies, is important for differential diagnostics and helps to exclude more serious diseases such as severe congenital neutropenia, connected with increased risk of severe infections and acute myeloblastic leukemia.

The authors present the proposal of diagnostic and therapeutic algorithm for children afflicted with chronic neutropenia, with special concern of AIN. ***Standardy Medyczne/Pediatria*** ■ 2013 ■ T. 10 ■ 407-419

KEY WORDS: ■ CHILDREN ■ NEUTROPENIA ■ ANTIGRANULOCYTIC ANTIBODIES ■ GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR

INDEKS SKRÓTÓW

AGAbs - *antigranulocyte antibodies* - przeciwciała przeciwgranulocytarne

AIN - *autoimmune neutropenia of infancy* - autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt

ANC - *absolute neutrophil count* - liczba bezwzględna granulocytów obojętnochłonnych

ALPS - *autoimmune lymphoproliferative syndrome* - autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny

CD40Ldef - CD40 *ligand deficiency* - niedobór ligandu CD40

CHS - *Chediak-Higashi syndrome* - zespół Chediaka-Higashiego

CIN - *chronic idiopathic neutropenia* - przewlekła idiopatyczna neutropenia

CMV - *cytomegalovirus* - wirus cytomegalii

CyN - *cyclic neutropenia* - cykliczna neutropenia
CVID - *common variable immunodeficiency* - pospolity zmienny niedobór odporności
EBV - *Epstein Barr virus* - wirus Epsteina-Barr
FA - *Fanconi anemia* - niedokrwistość Fanconiego
GAT - *granulocyte agglutination test* - test aglutynacji granulocytów
GIFT - *granulocyte immunofluorescence test* - granulocytarny test immunofluorescencyjny
GC/MS - chromatografia gazowa/spektrofotometria masowa
G-CSF - *granulocyte colony stymulating factor* - czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych
GSDIb - *glycogen storage disease type Ib (non-a) - glikogenoza typu Ib (nie-a),*
GS II - *Griscelli syndrome type II* - zespół Griscellego typu II
HAV - *hepatitis A virus* - wirus zapalenia wątroby typu A
HBV - *hepatitis B virus* - wirus zapalenia wątroby typu B
HCV - *hepatitis C virus* - wirus zapalenia wątroby typu C
HHV6 - *human herpes virus 6* - ludzki wirus herpes typu 6
HIGM - *hyper IgM syndrome* - zespół hiperIgM
HIV - *human immunodeficiency virus* - wirus ludzkiego niedoboru odporności
HSV - *herpes simplex virus* - wirus opryszczki
IVA - *isovaleric aciduria* - kwasica izowalerinowa
JCA - *juvenile chronic arthritis* - młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
LCH - *Langerhan's histiocytosis* - histiocytoza z komórek Langerhansa
MAIGA - *monoclonal antibody specific immobilization of granulocyte antigens* - test enzymatyczny z przeciwciałami monoklonalnymi do wykrywania AGAbs
MDS - *myelodysplastic syndrome* - zespół mielodysplastyczny
MMA - *methylomalonic aciduria* - kwasica metylomalonowa
NAIN - *neonatal autoimmune neutropenia* - autoimmunizacyjna neutropenia noworodków
PA - *propionic aciduria* - kwasica propionowa
PVB-19 - *Parvovirus B-19* - parwowirus B-19
rHu G-CSF- *recombinant human granulocyte colony stimulating factor* - rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych
SCID - *severe combined immunodeficiency* - ciężki złożony niedobór odporności
SCN - *severe congenital neutropenia* - ciężka wrodzona neutropenia
SDS - *Shwachman-Diamond syndrome* - zespół Shwachmana-Diamonda
SLE - *systemic lupus erythematosus* - układowy toczeń rumieniowaty
TMP/SMX - *trimetoprim/sulfametoksazol*
VZV - *varicella-zoster virus* - wirus ospy wietrznej i półpaśca
WHIM - *warts hypogammaglobulinemia infections myelokathexis* - zespół: brodawki, hipogammaglobulinemia, zakażenia, mielokateksja
XLA - X- *linked agammaglobulinemia* - agammaglobulinemia sprzężona z płcią

Wstęp

Przewlekła neutropenia, będąca ilościowym zaburzeniem komórek biorących udział w prawidłowym funkcjonowaniu odporności nieswoistej, występuje w wieku rozwojowym, częściej niż do tej pory sądzono[1-5]. Niedoszacowanie wynika między innymi ze zbyt rzadko wykonywanego u dzieci rozmazu manualnego, a także z jego zbyt pospiesznej, a przez to powierzchownej, oceny przez lekarza. Chcąc prawidłowo ocenić wzór Schillinga, należy obliczyć wartości bezwzględne poszczególnych populacji leukocytów, nie zadowalając się jedynie odsetkami podanymi przez diagnostę laboratoryjnego.

Przewlekła neutropenia definiowana jest jako obniżenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, czyli neutrofili (ANC = *Absolute Neutrophil Count*) poniżej 1500 w µl, trwające przynajmniej 6 mies.[6], a według autorów francuskich - przynajmniej 3 mies.[7]. U dzieci poniżej 4. r.ż., z uwagi na fizjologiczną limfocytozę, za dolną granicę normy ANC przyjmuje się 1000 komórek w µl[6,8].

Opierając się na ANC, można wyróżnić cztery postacie neutropenii (**Tabela 1**).

Niektórzy autorzy, jako dolną granicę normy ANC dla dzieci powyżej 10. r.ż. podają 1800 komórek/µl, podobnie jak u dorosłych[1].

Z kolei u noworodków w pierwszych 2 dobach życia, w związku z fizjologiczną leukocytozą, za wartość graniczną ANC przyjęto 8000/µl[6,9].

GŁÓWNE TEZY

Przewlekła neutropenia, będąca ilościowym zaburzeniem komórek biorących udział w prawidłowym funkcjonowaniu odporności nieswoistej, występuje w wieku rozwojowym, częściej niż do tej pory sądzono.

Przewlekła neutropenia występuje w przebiegu kilkunastu rzadkich schorzeń uwarunkowanych genetycznie, częściej jednak stanowi następstwo chorób nabytych, upośledzających wytwarzanie granulocytów obojętnochłonnych w szpiku (tzw. neutropenia centralna) lub prowadzących do zwiększonego ich niszczenia we krwi obwodowej i tkankach przez auto- lub alloprzeciwciała (tzw. neutropenia obwodowa). Wrodzone oraz nabyte przyczyny przewlekłej neutropenii u dzieci podano w **Tabeli 2**.

Najczęstszą przyczyną nabytej przewlekłej neutropenii jest - w skali światowej - niedożywienie, natomiast w krajach europejskich dominującymi czynnikami sprawczymi są leki[6,9,10], wirusy (EBV, CMV, HIV, Parwowirus B-19, HHV6, HAV, HBV, HCV, VZV)[1,6,8,9], chemio- i radioterapia, związki chemiczne (obecne w lakierach, pestycydach, rozpuszczalnikach), bakterie (*Mycobacteruim tuberculosis, Brucella sp, Helicobacter pylori*)[6,8,11], jak również choroby prowadzące do zmniejszenia czynnej masy szpiku[8,9].

Stosunkowo częstą przyczyną PN są tzw. immunoneutropenie, będące skutkiem zwiększonego nisz-

Tabela 1. Postacie neutropenii w zależności od liczby bezwzględnej neutrocytów (ANC)	
POSTAĆ NEUTROPENII	**BEZWZGLĘDNA LICZBA GRANULOCYTÓW - ANC**
Łagodna	1500 - 1000 /µl
Umiarkowana	1000 - 500 /µl
Ciężka	< 500 /µl
Agranulocytoza	< 100 /µl

czenia neutrofili na drodze fagocytozy, po uprzednim opłaszczeniu ich przez przeciwciała przeciwgranulocytarne (AGAbs). Przeciwciała te, skierowane przeciwko antygenom powierzchniowym granulocytów obojętnochłonnych (HNA), mogą mieć charakter autoprzeciwciał, jak ma to miejsce w autoimmunizacyjnej neutropenii niemowląt, a także w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej, np. w układowym toczniu rumieniowatym, przewlekłym idiopatycznym zapaleniu stawów, jak również w niektórych pierwotnych niedoborach odporności (CVID, ALPS)[5,12]. AGAbs mogą być także alloprzeciwciałami wytworzonymi przez limfocyty matki, w odpowiedzi na immunizację granulocytami płodu, niosącymi na swej powierzchni HNA odziedziczone po ojcu, które nie występują u matki. Taka niezgodność antygenów powierzchniowych granulocytów obojętnochłonnych prowadzić może do alloimmunizacyjnej neutropenii noworodków (NAIN)[12].

Neutropenia przewlekła może być także skutkiem hipersplenizmu, obserwowanego między innymi u chorych z nadciśnieniem wrotnym, sferocytozą wrodzoną, chorobą Gauchera, w niektórych pierwotnych niedoborach odporności (CVID, ALPS, XLP-2)[5,8,13]. Postępowanie diagnostyczne w przypadku stwierdzenia u dziecka przewlekłej neutropenii wymaga badania podmiotowego ze szczególnym uwzględnieniem przebytych zakażeń, ekspozycji na leki i potencjalnie mielotoksyczne związki chemiczne, wykonania kilku (czasem kilkunastu) morfologii krwi obwodowej z rozmazem manualnym, często biopsji aspiracyjnej szpiku, a w przypadku ciężkiej neutropenii - także oznaczenia przeciwciał przeciwgranulocytarnych, ponieważ podstawą rozpoznania AIN i NAIN jest wykrycie AGAbs w surowicy chorego dziecka i/lub matki (w NAIN)[3,13]. U części chorych, w celu ustalenia przyczyny neutropenii, konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki immunologicznej, reumatologicznej lub metabolicznej[1,2,10,11]. Zmniejszona liczba krążących we krwi granulocytów zwiększa podatność chorych na zakażenia, zwłaszcza gdy ANC spada poniżej 500/µl. Dlatego też na obraz kliniczny przewlekłej neutropenii składają się przede wszystkim nawracające zakażenia bakteryjne: skóry, tkanki podskórnej, śluzówek, węzłów chłonnych, dróg oddechowych oraz moczowych[2,5,8,9]. Charakterystycznymi objawami klinicznymi przewlekłej neutropenii są również nawracające bolesne owrzodzenia aftowe w jamie ustnej, przewlekłe zapalenie przyzębia, przedłużone gojenie ran, a u noworodków - późne oddzielenie kikuta pępowiny i stan zapalny pępka (*omphalitis*)[5,6,8,9].

Wśród mikroorganizmów wywołujących zakażenia u chorych z neutropenią dominują bakterie G(+): gronkowce (*Staphylococcus aureus, epidermidis*), paciorkowce (*Streptococcus pneumoniae, pyogenes,*

Tabela 2. Przyczyny przewlekłej neutropenii u dzieci	
NEUTROPENIE WRODZONE	**NEUTROPENIE NABYTE**
Ciężka wrodzona neutropenia (SCN)	
■ Agranulocytoza Kostmanna (AK)	Neutropenie polekowe
■ Cykliczna neutropenia (CyN)	Neutropenie poinfekcyjne
Glikogenoza typu Ib (I nie-a)	Uszkodzenie szpiku przez: ■ związki chemiczne ■ promieniowanie jonizujące
Zespół Shwachmana-Diamonda (SDS)	
Łagodna rodzinna neutropenia (FBN)	Immunoneutropenie : ■ alloimmunizacyjna - NAIN ■ autoimmunizacyjne: - pierwotna (AIN) - wtórne (w SLE,JCA,ALPS,CVID)
Zespół WHIM	
Kwasice organiczne: ■ propionowa (PA) ■ metylomalonowa (MMA) ■ izowalerianowa (IVA)	Zmniejszenie czynnej masy szpiku: ■ białaczki, MDS, LCH, chłoniaki ■ przerzuty nowotworów ■ cystynoza, osteomieloskleroza
Zespół Bartha	
Niedokrwistość Fanconiego (FA)	Idiopatyczna neutropenia (CIN)
Niedobór ligandu CD40 (CD40L def)	Niedożywienie
Agammaglobulinemia Brutona (XLA)	Niedobór witaminy B_{12}
Zespół Chediaka - Higashiego (CHS)	Niedobór kwasu foliowego
Zespół Griscellego typu II (GS II)	Niedobór miedzi
Hipoplazja chrząstkowo - włosowa	Hipersplenizm
Zespół Cohena	

viridans), enterokoki (*Enterococcus faecalis, faecium*); istotnym czynnikiem etiologicznym są także pałeczki G(-): *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa i Klebsiella sp.* oraz beztlenowce stanowiące florę jamy ustnej: *Peptococci, Peptostreptococci, Bacteroides fragilis, Fusobacterium sp.*[1,5,6,14]. Natomiast grzyby oportunistyczne, powodujące ciężkie zakażenia u chorych z neutropenią spowodowaną chemioterapią, rzadko stanowią czynnik etiologiczny w przebiegu neutropenii o innej etiologii, wyjątek stanowią jedynie chorzy z ciężką wrodzoną neutropenią (SCN)[2,5,7].

Autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt

Autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt (AIN = *autoimmune neutropenia of infancy*), znana też jako pierwotna autoimmunizacyjna neutropenia (*primary autoimmune neutropenia*) lub przewlekła łagodna neutropenia (*chronic benign neutropenia*), jest jednostką chorobową, której bezpośrednia przyczyna pozostaje nadal nieznana, choć podejrzewa się, że powstawanie autoprzeciwciał skierowanych przeciwko antygenom powierzchniowym granulocytów (HNA = *Human Neutrophil Antigens*) odbywa się w mechanizmie mimikry antygenowej i jest stymulowane przez czynniki zakaźne, a zwłaszcza wirusy[1,15]. Niektórzy autorzy wskazują na Parvovirus B-19 jako bodziec inicjujący zjawiska autoimmunizacyjne prowadzące do powstania przeciwciał przeciwgranulocytarnych w AIN[16]. Z kolei Nakamura i wsp. wykazali, że dzieci z pierwotną autoimmunizacyjną neutropenią mają obniżony odsetek limfocytów regulatorowych $CD4^+$ 25^{high} Tregs w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami[17].

AIN występuje z częstością szacowaną w USA na około 1:100.000, co sprawia, że jest uważana za główną przyczynę przewlekłej neutropenii u dzieci poniżej 5. r.ż.[18]. Doświadczenia własne autorów obejmujące minione 28 lat wskazują na podobną częstość występowania tej jednostki chorobowej w Polsce[5]. Można jednak przypuszczać, że AIN ma częstość wyższą, lecz z uwagi na zwykle łagodny przebieg kliniczny u części dzieci pozostaje nie zdiagnozowana.

AIN rozpoznawana jest u dzieci w wieku od 5. mies. do 5. r.ż., najczęściej w przedziale wiekowym między 5. a 15. m.ż.[19].

Neutropenia w przebiegu AIN ustępuje samoistnie, trwając od kilku do kilkudziesięciu miesięcy. Według Lalezary'ego i Lyalla, spontaniczna normalizacja ANC w przebiegu AIN występuje u 95% dzieci przed ukończeniem 4. r.ż., trwając od 6 do 60 mies., z medianą rzędu 30 mies.[19,20]. Z kolei Jonsson i wsp. wykazali dłuższe utrzymywanie się neutropenii - do 86. m.ż, z medianą wynoszącą 19 mies.[21].

Opublikowane badania własne autorów, dotyczące grupy 55 chorych z pewną i prawdopodobną AIN, wskazują na dłuższe utrzymywanie się neutropenii. Wykazano, iż normalizację liczby granulocytów chorzy ci osiągali najwcześniej w 11, a najpóźniej w 102. m.ż. (średnia- 63, mediana- 62 mies.). Ustąpienie neutropenii zaobserwowano u 28% chorych przed ukończeniem 2. r.ż., u 14% w 3. r.ż., u kolejnych 9% do końca 5. r.ż. A zatem połowa chorych miała nadal neutropenię, mimo ukończenia 5. r.ż.[3,5]

Podstawą rozpoznania AIN jest od wielu lat wykrywanie obecności przeciwciał przeciwgranulocytarnych w surowicy chorego dziecka, co wykazał w 1975 roku Lalezari, będący autorem pierwszego opisu grupy 121 chorych z tą postacią przewlekłej neutropenii[21].

Przeciwciała przeciwgranulocytarne (AGAbs), identyfikowane u chorych z AIN, należą głównie do klasy IgG, czasem towarzyszą im przeciwciała klasy IgM, a skierowane są przeciw antygenom granulocytów HNA1 lub HNA2[16,20,22]. Niestety, mimo stosowanych obecnie nowoczesnych metod diagnostycznych, wykrycie tych przeciwciał w surowicy chorych nie jest łatwe. Dzieje się tak między innymi dlatego, że kompleksy jakie tworzą one z antygenami błony komórkowej granulocytów obojętnochłonnych, szybko ulegają internalizacji do cytoplazmy, co czyni je niedostępnymi i utrudnia ich wykrywanie[23].

WAŻNE

Przewlekła neutropenia definiowana jest jako obniżenie bezwzględnej liczby neutrofili poniżej 1500 w µl, trwające przynajmniej 6 miesięcy, a według autorów francuskich - przynajmniej 3 miesiące. U dzieci poniżej 4. r.ż. za dolną granicę normy przyjmuje się 1000 komórek w µl.

Bux i wsp. wykazali, że poziomy AGAbs były niskie u około 30% badanych dzieci; dlatego rekomendują powtarzanie badań mających na celu wykrycie przeciwciał i tym samym udowodnienie łagodnej etiologii przewlekłej neutropenii[16].

W ciągu minionych 15 lat, odkąd w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie wykonywane są 3 testy diagnostyczne wykrywające AGAbs, autorzy zlecili wykonanie badania na obecność AGAbs u ponad 100 chorych z podejrzeniem AIN, uzyskując pozytywny wynik u zaledwie 31 z nich. W grupie tej prawidłową liczbę granulocytów obojętnochłonnych osiągnęło przed 6. rokiem życia zaledwie 55% dzieci, ale 20 dzieci nie ukończyło jeszcze 3 lat.

Przebieg kliniczny pierwotnej neutropenii autoimmunizacyjnej jest w około 80% przypadków łagodny - towarzyszą jej głównie bakteryjne zakażenia

górnych dróg oddechowych oraz zapalenie ucha środkowego, rzadziej - bakteryjne zapalenie węzłów chłonnych, ropnie podskórne, zakażenia dróg moczowych i przewodu pokarmowego[2,16,19,21,24]. Zapalenie dziąseł z reguły nie występuje u niemowląt[2,5]. U pozostałych 20% chorych obserwuje się cięższy przebieg - z zapaleniami płuc, opon mózgowo-rdzeniowych, a nawet posocznicą; ropnie okołoodbytnicze lub wargi sromowej, typowe dla wrodzonych postaci neutropenii, należą do rzadkości w przebiegu AIN i dotąd nie opisano żadnego chorego, który zmarłby wskutek powikłań infekcyjnych[25]. Dzieci z cięższym przebiegiem klinicznym wymagają pogłębionej diagnostyki różnicowej, mającej na celu wykluczenie ciężkiej wrodzonej neutropenii (SCN) i pierwotnych niedoborów odporności.

WAŻNE

Aby prawidłowo ocenić wzór Schillinga, należy obliczyć wartości bezwzględne poszczególnych populacji leukocytów, nie zadowalając się jedynie odsetkami podanymi przez diagnostę laboratoryjnego.

Łagodny obraz kliniczny AIN, mimo wielotygodniowego obniżenia ANC poniżej 500/µl, jest konsekwencją prawidłowej czynności szpiku. Mielogramy dzieci z AIN wyglądają podobnie - szpik jest bogatokomórkowy, z tzw. przesunięciem w lewo do granulocyta obojętnochłonnego pałeczkowatego, a nawet metamielocyta. Z obserwacji chorych z AIN wynika, że pod wpływem zakażenia bakteryjnego dochodzi u nich do uwolnienia ze szpiku większej liczby neutrofili, która jest zwykle wystarczająca, aby opanować rozwijającą się infekcję[3,5,10,20].

Badania własne autorów pokazały, że chorzy z rozpoznaniem potwierdzonym wykryciem AGAbs rozwijali zakażenia bakteryjne, sugerujące istnienie neutropenii, pomiędzy 1 a 22. m.ż. (średnia- 7, mediana- 6 mies.)[3,5]. Rozpoznanie ustalane było często z kilkumiesięcznym opóźnieniem, stąd wiek w chwili sformułowania właściwej diagnozy wahał się między 2 a 29. mies. (średnia - 12,6, mediana - 12 mies.). W badanej grupie ciężkie zakażenia odnotowano u 23% dzieci; spośród nich 4 przebyło zapalenie płuc, a u 1 wystąpiła posocznica, podczas której po raz pierwszy stwierdzono neutropenię. Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej zaobserwowano u 23% chorych, a przewlekłe zapalenie dziąseł u 43%; występowało ono u dzieci powyżej 12. m.ż. i ograniczało się zwykle do zapalenia dziąsła brzeżnego, nigdy nie spowodowało destrukcji brodawek międzyzębowych ani kości wyrostka zębodołowego szczęki lub żuchwy, co zdarza się u chorych z SCN. Bakteryjne zapalenie węzłów chłonnych lub ropnie podskórne stanowiły pierwszą kliniczną manifestację neutropenii u 23% pacjentów. Ropień pośladka wystąpił u 2 dzieci, krocza u 1 dziewczynki, a zanokcica u 1 chłopca. Zaledwie u 2 dzieci zidentyfikowano bakterię wywołującą zakażenie; w obu przypadkach - *Staphylococcus aureus*. Większość dzieci chorowała na łagodne zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie gardła miało 71% z nich, anginę - 21%, zapalenie ucha środkowego - 38%. Ostra biegunka o etiologii *Salmonella enteritidis* wystąpiła u 1 chorej. Zakażenie układu moczowego zaobserwowano u 5, a epizody kilkudniowych gorączek o nieustalonej przyczynie u 4 dzieci.

Metody badania przeciwciał przeciwgranulocytarnych

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami przeciwciała przeciwgranulocytarne (AGAbs, nie mylić z ANCA!) oceniać należy w 3 testach[26]:

- GIFT - *Granulocyte Immunofluorescence Test*
- GAT - *Granulocyte Agglutination Test*
- MAIGA - *Monoclonal Antibody specific Immobilization of Granulocyte Antigens.*

Testy te wykonywane są w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Pośrednim testem immunofluorescencyjnym- GIFT poszukujemy AGAbs anty-HNA-1 i anty-HNA-2. Test enzymatyczny, z użyciem przeciwciał monoklonalnych MAIGA, służy do wykrywania przeciwciał anty-HNA-1, anty-HNA-2, anty-CD11a i anty-CD11b. Z kolei test mikroaglutynacji - GAT pozwala wykryć w surowicy chorego przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi HNA-3 (dawniej 5b)[13,25,26].

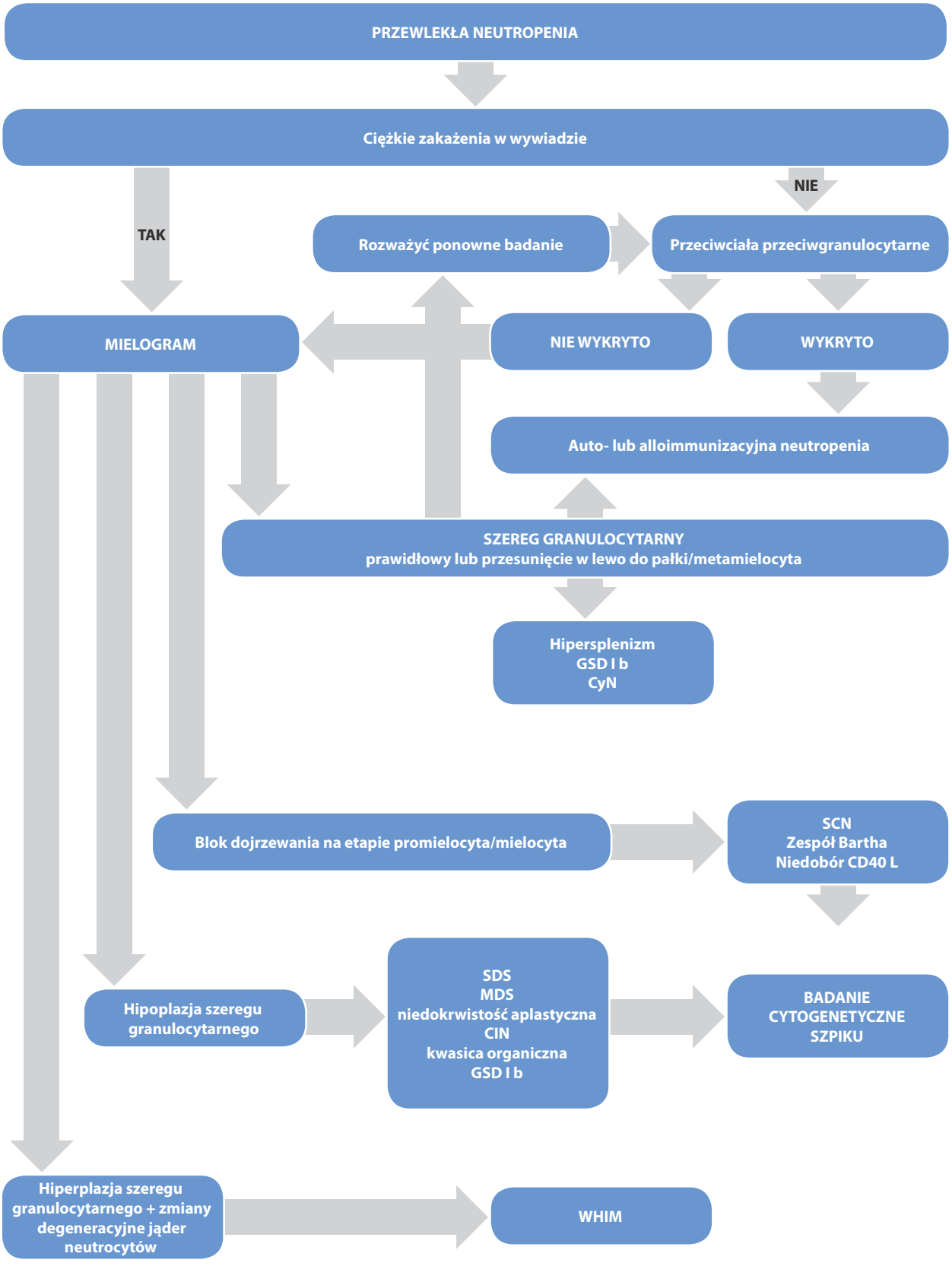
GIFT uważany jest za test o najwyższej czułości, co potwierdziły także badania własne autorów[3,20,25,26].

Postępowanie diagnostyczne

Diagnostyka przewlekłej neutropenii u dzieci, ze względu na mnogość i różnorodność przyczyn, które do niej prowadzą, jest często procesem czasochłonnym i kosztownym.

Do tej pory nie powstał żaden, powszechnie zalecany, algorytm diagnostyczny dla dzieci z przewlekłą neutropenią. Różne ośrodki hematologii dziecięcej posługują się własnymi, wypracowanymi przez lata doświadczeń, schematami[8,10,15]. Znana jest także propozycja algorytmu diagnostycznego dla chorych z ciężką przewlekłą neutropenią zaproponowana przez SCNIR (*Severe Chronic Neutropenia International Registry*)[27].

Przegląd piśmiennictwa, a także doświadczenia własne autorów pozwalają stwierdzić, iż badaniami odgrywającymi kluczową rolę w diagnozowaniu przyczyn przewlekłej neutropenii u dziecka są obecnie rozmaz szpiku, pobrany podczas biopsji aspi-



RYC. 1 **Propozycja algorytmu diagnostycznego dla dzieci z przewlekłą neutropenią w oparciu o obecność/brak AGAbs i mielogram**

racyjnej oraz panel testów wykrywających AGAbs w surowicy chorego.

Rycina 1 ilustruje przebieg postępowania diagnostycznego w oparciu o ocenę tych właśnie badań; podkreśla także wagę badania cytogenetycznego, zwłaszcza w przypadku chorych z podejrzeniem ciężkiej wrodzonej neutropenii, zespołu Shwachmana-Diamonda, niedokrwistości Fanconiego i zespołu mielodysplastycznego.

Poszukiwanie AGAbs zalecane jest u wszystkich dzieci z ciężką neutropenią o niewyjaśnionej etiologii i powinno składać się z 3 testów: GIFT, MAIGA oraz GAT. Mimo zastosowania trzech odmiennych metod oznaczania AGAbs, wykrycie ich obecności w surowicy chorych jest trudne. Bux i wsp. zalecają powtórzenie tych badań po 4-6 tygodniach u chorych z prawidłowym obrazem rozmazu szpiku i utrzymującymi się niskimi wartościami ANC[16]. W polskich warunkach zalecenie to jest to trudne do zrealizowania z uwagi na wysoki koszt wymienionych testów diagnostycznych (obecnie około 700 PLN).

Badaniem wciąż zbyt rzadko wykonywanym u dzieci z przewlekłą neutropenią jest ocena szpiku metodą cytometrii przepływowej. Doświadczenia własne autorów pokazały, że warto włączyć to badanie w skład standardowego postępowania przy każdorazowym pobieraniu próbek szpiku, gdyż stanowi ono źródło informacji komplementarne w stosunku do tradycyjnej mikroskopowej oceny rozmazu szpiku, dostarczając między innymi cennych danych na temat rozwoju linii limfocytów B, monocytów oraz nieprawidłowości, występujących w przebiegu MDS i AML - najgroźniejszych powikłań występujących u chorych z SCN i SDS[5,28].

Nieprawidłowy wynik komputerowy obrazu odsetkowego leukocytów krwi obwodowej powinien zawsze skłonić lekarza do wykonania tzw. rozmazu manualnego. Dopiero pełen wzór Schillinga, poza neutropenią, ujawnić może także inne nieprawidłowości, np. monocytozę, stosunkowo często obserwowaną u chorych z ciężką przewlekłą neutropenią. Z kolei odsetek limfocytów atypowych wyższy od 10 wskazywać może na zakażenie EBV, CMV, HIV lub *Toxoplasma gondii*.

Istotnym elementem diagnostyki neutropenii przewlekłej u dzieci jest staranne badanie przedmiotowe. Przewlekła biegunka tłuszczowa, niedobór masy ciała i/lub wzrostu (**Rycina 2**), małogłowie, nieprawidłowości układu kostnego, częściowy albinizm, brodawki skórne, plamy „café au lait", twarz „lalki", ciężkie przewlekłe zapalenie przyzębia, wrodzona wada serca, kardiomiopatia, powiększenie wątroby - to ważne objawy obserwowane u dzieci z neutropenią o etiologii innej niż AIN, dlatego powinny skłonić do poszerzenia postępowania diagnostycznego poza wymienione dotychczas testy diagnostyczne.

Wiele do diagnostyki przewlekłej neutropenii wnieść mogą podstawowe badania laboratoryjne, takie jak: aktywność aminotransferaz (często podwyższona u młodszych dzieci z SDS, czasem w przebiegu zakażeń EBV, CMV, HIV), stężenie triglicerydów i cholesterolu w osoczu (podwyższone u pacjentów z GSDIb, obniżone w zespole Bartha), stężenie kwasu mlekowego i moczowego w osoczu (podwyższone w GSDIb). W przypadku dzieci z przewlekłą lub nawracającą biegunką oraz słabo przybierających na wadze, warto uzupełnić diagnostykę o ocenę zawartości tłuszczu w trzydobowej zbiórce kału (pomocne w identyfikacji chorych z SDS). Objawy takie prezentować mogą także chorzy z niedoborem ligandu CD40 w związku z zakażeniem *Cryptosporidium sp.*, chorzy na AIDS oraz dzieci ze SCID (często z przewlekłym zakażeniem rotawirusowym), stąd niezbędna wydaje się analiza mikrobiologiczna próbek stolca.

WAŻNE

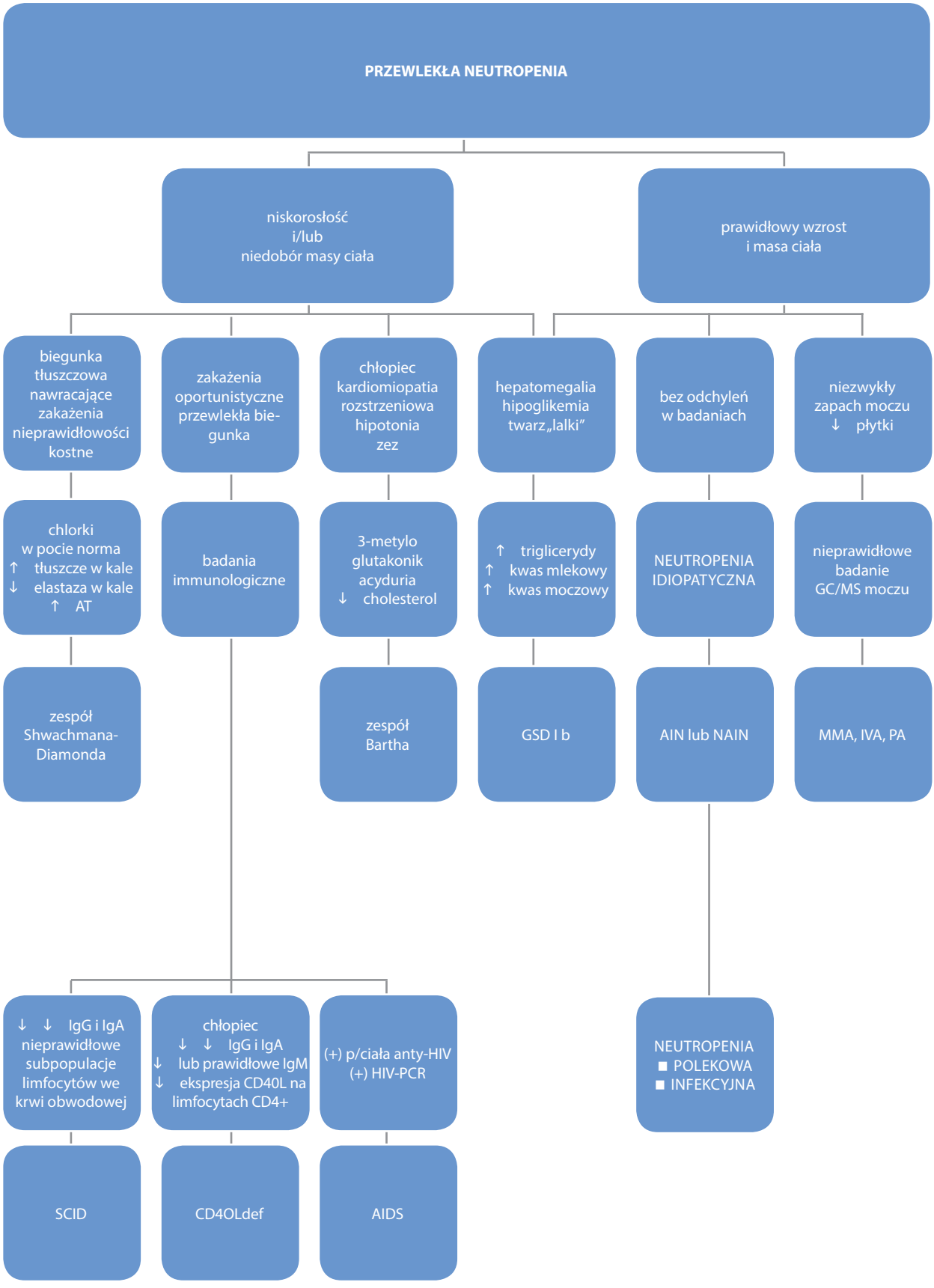
Postępowanie diagnostyczne w przypadku stwierdzenia u dziecka przewlekłej neutropenii wymaga: badania podmiotowego ze szczególnym uwzględnieniem przebytych zakażeń, ekspozycji na leki i potencjalnie mielotoksyczne związki chemiczne, wykonania kilku (czasem kilkunastu) morfologii krwi obwodowej z rozmazem manualnym, często biopsji aspiracyjnej szpiku, a w przypadku ciężkiej neutropenii - także oznaczenia przeciwciał przeciwgranulocytarnych.

W związku z występowaniem neutropenii w kwasicach organicznych (propionowej, metylomalonowej, izowalerianowej) oraz w zespole Bartha (kwasica 3-metyloglutakonowa) u części chorych wskazane jest zbadanie profilu kwasów organicznych w moczu (GC/MS).

Opierając się na obecności wybranych odchyleń w badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz testach laboratoryjnych, stworzyliśmy propozycję algorytmu diagnostycznego, ułatwiającego wybór badań pierwszego i drugiego rzutu, co podsumowuje rycina 2.

Wywiad rodzinny obciążony śmiercią małego dziecka, wymagać może pogłębionej diagnostyki zarówno immunologicznej (SCID, XLA, CD40Ldef), jak i metabolicznej (3 kwasice organiczne, GSDIb, zespół Bartha).

Postępowanie diagnostyczne w neutropenii przewlekłej u dzieci zależy także od wieku chorego, w którym wystąpiły u niego pierwsze objawy sugerujące obniżenie liczby neutrofili. Zapalenie pępka



RYC. 2 Propozycja algorytmu diagnostycznego dla dzieci z przewlekłą neutropenią w oparciu o obecność/brak zaburzeń rozwoju somatycznego

i ciężkie zakażenia (posocznica, bakteryjne zapalenie płuc, bakteryjne zakażenie tkanki podskórnej, ropień okołoodbytniczy) zaobserwowane u noworodka lub niemowlęcia sugerować mogą zarówno chorobę uwarunkowaną genetycznie, jak i wtórną do obecności AGAbs, jak ma to miejsce w przebiegu alloimmunizacyjnej neutropenii noworodków (NAIN) czy autoimmunizacyjnej neutropenii niemowląt (AIN).

W przypadku niemowląt w wieku powyżej 6 mies., bez ciężkich zakażeń w wywiadzie i niepokojących nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym (limfadenopatia, hepatosplenomegalia, skaza krwotoczna, małogłowie, wady kostne, albinizm), prawidłowo przybierających na wadze, najbardziej prawdopodobne jest rozpoznanie AIN.

Z kolei u dzieci powyżej 6. r.ż., podobnie jak u dorosłych, wśród czynników prowadzących do przewlekłej neutropenii dominują zakażenia, leki oraz związki chemiczne. Czynnikami etiologicznymi zakażeń, których przebycie wywołać może znaczne obniżenie liczby neutrofili, są przede wszystkim wirusy, rzadziej bakterie lub pierwotniaki (*Toxoplasma gondii, Plasmodium vivax*). Dlatego u dzieci z wywiadem, sugerującym infekcyjną etiologię neutropenii, niezbędne wydaje się przeprowadzenie diagnostyki serologicznej i - jeśli to możliwe - także molekularnej w poszukiwaniu dowodów na przebyte lub aktywne zakażenie jednym z wymienionych powyżej patogenów.

W tej grupie wiekowej neutropenia może być także pierwszym objawem hematologicznym niedokrwistości Fanconiego, dlatego też stwierdzenie u dziecka z neutropenią: małogłowia, upośledzenia umysłowego, niskorosłości, wad kostnych w obrębie kończyn górnych (a zwłaszcza kciuka), plam „café au lait", wady serca i/lub nerek, niedosłuchu bądź opornej na leczenie niedokrwistości powinno skłonić lekarza do pilnej diagnostyki potwierdzającej albo wykluczającej tę jednostkę chorobową. Obecnie zaleca się wykonanie testu z mitogenami - mitomycyną C lub diepoksybutanem (DEB), pod wpływem których dochodzi u chorych z FA do wzmożonej łamliwości chromosomów. Ustalenie diagnozy FA jest szczególnie istotne wobec wysokiego ryzyka AML i pilnych wskazań do HSCT, jakie mają chorzy z tym rozpoznaniem.

Przeprowadzając badanie podmiotowe, należy szczególny nacisk położyć na przyjmowane przez chorego w ciągu minionych 3 mies. leki, a także zmiany dokonane w jego przewlekłym leczeniu np. przeciwdrgawkowym. Leki mogą powodować neutropenię w różnych mechanizmach[1,8,9]. Niektóre z nich wywierają bezpośredni efekt mielosupresyjny (karbamazepina, kwas walproinowy, antybiotyki betalaktamowe). Inne (chloramfenikol, sulfonamidy, pyralgina) prowadzą do reakcji idiosynkratycznych, wywołując neutropenię, a nawet agranulocytozę, jedynie u osób z tego rodzaju nadwrażliwością. Istnieje grupa leków wywołujących aplazję szpiku u wszystkich osób, które otrzymały ich mielotoksyczną dawkę (fenytoina, fenobarbital, cytostatyki). Czasem leki stają się haptenami, indukując powstawanie AGAbs (penicyliny, cefalosporyny, leki przeciwtarczycowe, sole złota)[9,10].

WAŻNE

Autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt rozpoznawana jest najczęściej u dzieci między 5 a 15. m.ż., ustępuje samoistnie, po okresie od kilku do kilkudziesięciu miesięcy.

Z punktu widzenia diagnostyki różnicowej istotny wydaje się nie tylko rodzaj przebytych przez dziecko zakażeń, ale również ich częstotliwość, gdyż istnieje kilka jednostek chorobowych, w przebiegu których zaobserwowano cykliczne spadki wartości ANC. Klasycznym przykładem jest cykliczna neutropenia (CyN), charakteryzująca się regularnym, co średnio 21 dni (od 18 do 30 dni), obniżeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej, z towarzyszącym zahamowaniem dojrzewania linii granulocytarnej w szpiku[7,8]. Cykliczne, ale mniej regularne, spadki ANC obserwowano także w zespole Bartha (od 3-5. tyg.), niedoborze ligandu CD40 oraz w SDS. Chorym z regularnie nawracającymi wrzodziejącymi zapaleniami jamy ustnej, zapaleniami migdałków podniebiennych lub gardła z wysoką gorączką i limfadenopatią szyjną należy zalecić wykonywanie morfologii krwi obwodowej z rozmazem manualnym 3 razy w tyg. przez 5-6. tyg. Wykazanie regularnych spadków ANC z towarzyszącą im wysoką monocytozą „wyrównawczą" jest wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki molekularnej, w poszukiwaniu mutacji genu ELANE, odpowiedzialnych za około 90% przypadków CyN[29].

Wystąpienie bólu i/lub obrzęku stawów, wysypek o nieustalonej etiologii, powiększenia wątroby i śledziony oraz węzłów chłonnych, z towarzyszącą hipokomplementemią i/lub poliklonalną hipergammaglobulinemią nakazuje wszczęcie diagnostyki w kierunku chorób zapalnych tkanki łącznej (układowy toczeń rumieniowaty, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów), ale wymaga także wykluczenia ALPS, zespołu mielodysplastycznego, histiocytozy z komórek Langerhansa oraz ostrej białaczki limfoblastycznej. Stąd poza diagnostyką reumatologiczną obejmującą oznaczenie: przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), składowych C3 i C4 dopełniacza, aktywności hemolitycznej dopełniacza (CH50), przeciwciał przeciw natywnemu DNA i innych au-

toprzeciwciał czynnika reumatoidalnego), istnieje konieczność badania szpiku z uwzględnieniem: cytometrii przepływowej oraz badania cytogenetycznego, badania całego węzła chłonnego, wykonania badań obrazowych kośćca (RTG, scyntygrafia) oraz oznaczenia odsetka tzw. komórek T podwójnie negatywnych we krwi obwodowej (większy od 5 może wskazywać na ALPS).

Leczenie neutropenii autoimmunizacyjnej

Metody leczenia stosowane u dzieci z AIN zależą od ciężkości przebiegu klinicznego, wartości ANC oraz wieku dziecka. Mamy do dyspozycji: profilaktykę przeciwbakteryjną, szczepienia ochronne przeciwko bakteriom otoczkowym i jedynie w wyjątkowych sytuacjach - podawany podskórnie rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych (rHuG-CSF)[1,2,4,5,16,20,30].

Profilaktyka przeciwbakteryjna

Doświadczenia Bruin i wsp. wykazały, że wprowadzenie profilaktycznej dawki antybiotyku u dzieci z AIN spowodowało prawie całkowite ustąpienie u nich zakażeń bakteryjnych, podobne rezultaty uzyskał Kubayashi i wsp. oraz Taniuchi i wsp. po wprowadzeniu profilaktycznej dawki TMP/SMX[23,30,31].

Autorzy niniejszego opracowania profilaktykę przeciwbakteryjną u dzieci z rozpoznaniem AIN proponują rozważać indywidualnie[2,5]. W naszej praktyce stosujemy ją u niemowląt z ciężką neutropenią (ANC < 500/µl), a także u dzieci z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi (ropniami, zapaleniami ucha środkowego, bakteryjnymi zakażeniami dolnych dróg oddechowych lub dróg moczowych). Można ją rozważyć także u chorych z ANC poniżej 500/µl uczęszczających do przedszkola oraz w okresie jesienno-zimowym.

Dokonując wyboru leku profilaktycznego, należy wziąć pod uwagę to, jakie bakterie zidentyfikowano wcześniej w wymazach i posiewach pobranych od chorego dziecka, a także typową dla przewlekłej neutropenii florę patogenną, z uwzględnieniem pałeczek G(-).

Najczęściej podawanym lekiem jest amoxycyllina (20 mg/kg/dobę)[2,23]. Rzadziej zalecanym profilaktycznie chemioterapeutykiem jest trimetoprim/sulfametoksazol (10 mg TMP /kg/dobę)[2,29,32]. Poza wymienionymi lekami, u wybranych chorych, z nawracającymi ropniami okołoodbytniczymi, wywołanymi przez bakterie G(-) lub zakażeniami o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*, stosowaliśmy przez kilka tygodni ciprofloksacynę (10 mg/kg/dobę).

Doświadczenia własne autorów wskazują, że włączenie u dzieci z AIN profilaktyki przeciwbakteryjnej powodowało zmniejszenie częstości zakażeń bakteryjnych u większości z nich. Dowodem na skuteczność tego rodzaju profilaktyki był także nawrót zapaleń ucha środkowego, który zaobserwowano u kilku pacjentów z podejrzeniem AIN, po próbie odstawienia amoxycylliny w 3 r.ż[3].

Brak poprawy, mimo zastosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej, wymaga zmiany leku profilaktycznego, weryfikacji rozpoznania (powtórzenia biopsji szpiku i/lub pogłębienia diagnostyki immunologicznej) lub rozważenia leczenia czynnikiem wzrostu kolonii granulocytarnych.

Szczepienia profilaktyczne

Jak już wcześniej wspomniano, przewlekła neutropenia usposabia chorych do zakażeń bakteryjnych, w tym wywołanych przez tzw. bakterie otoczkowe. W związku z tym chorym z AIN zaleca się wykonanie dodatkowych szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom i meningokokom[32].

Należy podkreślić, że dzieci z AIN nie mają przeciwwskazań do szczepień ochronnych[33]. Szczepionki zawierające „zabite" bakterie lub wirusy mogą być podawane bez kontrolowania morfologii krwi obwodowej. Z kolei przed podaniem szczepień, zawierających żywe „atenuowane" wirusy zaleca się kontrolę morfologii krwi z rozmazem. W związku z prawidłową czynnością szpiku chorzy z AIN przed szczepieniem przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej powinni mieć ANC wynoszące przynajmniej 600-700/µl.

W obserwowanej przez autorów grupie 100 chorych z AIN nie odnotowano żadnych poważnych odczynów poszczepiennych po jakimkolwiek z wymienionych szczepień.

Rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych (rHuG-CSF)

Czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych (G-CSF) jest kluczową cytokiną regulującą granulopoezę, wpływającą na proliferację, dojrzewanie oraz czas przeżycia mieloidalnych komórek progenitorowych[34], która swoje efekty wywiera poprzez receptor G-CSFR, znajdujący się na powierzchni komórek linii granulocytarnej[35]. U człowieka cytokinę tę wydzielają komórki podścieliska szpiku, śródbłonka naczyń oraz fibroblasty[36].

Rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytarnych (rHuG-CSF) wytwarzany jest przez bakterie *Escherichia coli*, do których przy pomocy wektora wprowadzono gen dla G-CSF[34].

Zaleca się, aby przewlekłe leczenie preparatem rHuG-CSF rozpoczynać od dawki 5-10 µg/kg/dobę, po uprzedniej biopsji aspiracyjnej szpiku[37,38]. Dzieci z AIN uzyskują poprawę hematologiczną po zastosowaniu niższych dawek, mieszczących się zwykle w przedziale 3-5 µg/kg/dobę; często wystarczająca

okazuje się podaż co 2-3 dni[39]. Takie postępowanie stanowi sytuację wyjątkową w przebiegu AIN, gdyż większość chorych dzieci nie rozwija nawracających ciężkich zakażeń[31]. Doświadczenia własne autorów pokazują, że jedynie nieliczni chorzy wymagali wielomiesięcznej podaży rHuG-CSF[5].
Preparaty rHuG-CSF mogą być także podawane dzieciom z AIN doraźnie, gdy rozwiną one ciężkie zakażenia bakteryjne lub przed zabiegami operacyjnymi - w celu przyspieszenia gojenia ran oraz zapobiegania powikłaniom bakteryjnym[20,37].

Wnioski

1. Autoimmunizacyjna neutropenia niemowląt jest najczęstszą przyczyną przewlekłej neutropenii u dzieci poniżej 5 r.ż. Jej łagodny przebieg kliniczny jest następstwem prawidłowej produkcji granulocytów obojętnochłonnych w szpiku oraz szybkiego ich uwalniania do krwi obwodowej podczas zakażeń.
2. Postępowanie diagnostyczne w przewlekłej neutropenii u dzieci często wymaga wykonania biopsji aspiracyjnej szpiku. Wyjątkiem od tej reguły mogą być chorzy bez ciężkich zakażeń w wywiadzie, bez innych zaburzeń hematologicznych i niepokojących objawów w badaniu przedmiotowym, u których podejrzewamy AIN lub NAIN. W takich wypadkach należy rozpocząć diagnostykę od poszukiwania w surowicy chorego - AGAbs.
3. Badanie AGAbs, pozwalające ustalić pewne rozpoznanie AIN, jest istotne, gdyż pozwala wykluczyć inne poważne postacie przewlekłej neutropenii, w tym ciężką wrodzoną neutropenię, wiążącą się z podwyższonym ryzykiem ciężkich zakażeń oraz wystąpienia u dziecka ostrej białaczki szpikowej. ■

dr n. med. Maja Klaudel-Dreszler

Klinika Gastrologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania
Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20

majaklaudel@gmail.com

Autorstwo manuskryptu:
Maja Klaudel-Dreszler - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu,
Barbara Pietrucha - merytoryczna recenzja artykułu, opieka nad pacjentami opisanymi w artykule,
Edyta Heropolitańska - merytoryczna recenzja artykułu, opieka nad pacjentami opisanymi w artykule,
Krzysztof Kałwak - merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

czas na zmianę

Kidofen duo

Ibuprofenum + Paracetamolum

(100 mg + 125 mg)/5 ml,
zawiesina doustna

Jedyne w Europie połączenie ibuprofenu z paracetamolem w zawiesinie

Silniejsze działanie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe
dzięki połączeniu substancji o różnym mechanizmie działania.[1,2]

Rx
malinowy smak
powyżej 2 roku życia

[1] Sarrel EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. Arch Pediatr Adolesc Med.2006 Feb; 160(2):197-202
[2] Merry AF, Gibbs RD, Edwards J, Ting GS, Frampton C, Davies E, Anderson BJ. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial; Br J Anaesth 2010; 104: 80-8

Kidofen duo

Ibuprofenum + *Paracetamolum*
(100 mg + 125 mg)/5 ml, zawiesina doustna

Kidofen duo, (100 mg + 125 mg)/5 ml, zawiesina doustna. **Skład:** 5 ml zawiesiny doustnej zawiera 100 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*) i 125 mg paracetamolu (*Paracetamolum*). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, makrogolglicerolu rycynooleinian. **Wskazania do stosowania:** Leczenie gorączki i bólów różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego, bólów pooperacyjnych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Produkt leczniczy do stosowania doustnego. Do opakowania dołączona jest strzykawka doustna z adapterem ułatwiająca dawkowanie. Maksymalna dawka dobowa ibuprofenu wynosi 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę, podana według poniższego schematu: Dzieci: **2 - 5 lat (10 - 20 kg): 5 ml** 3 do 4 razy na dobę, **6 - 12 lat (21 - 40 kg): 5 ml** - 10 ml 3 do 4 razy na dobę; Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: **10 ml** co 4 godziny, nie więcej niż 60 ml na dobę. Produkt jest przeznaczony do stosowania w sytuacjach, kiedy paracetamol lub ibuprofen stosowane oddzielnie są nieskuteczne. Nie należy stosować większej dawki produktu leczniczego niż zalecana. Produkt leczniczy przeznaczony do doraźnego stosowania. Produkt leczniczy należy przyjmować po posiłku. Nie stosować u dzieci poniżej 2 lat. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; reakcje nadwrażliwości w wywiadzie (np. skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, astma, zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywka) po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ; czynne lub w wywiadzie owrzodzenie, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego włączając w to przypadki związane z przyjęciem leków z grupy NLPZ; ciężka niewydolność wątroby; ciężka niewydolność nerek; ciężka niewydolność serca; zaburzenia krzepnięcia; jednoczesne stosowanie z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami COX-2; ostatni trymestr ciąży; w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków zawierających paracetamol – zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ryzyko związane z przedawkowaniem paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową niewydolnością wątroby bez objawów marskości. W przypadku przedawkowania pacjent musi natychmiast skontaktować się z lekarzem, nawet jeśli czuje się dobrze, ponieważ istnieje ryzyko opóźnionego poważnego uszkodzenia wątroby. W celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę w najkrótszym czasie koniecznym do łagodzenia objawów. U osób w podeszłym wieku, po zastosowaniu leków z grupy NLPZ, częściej występują działania niepożądane, szczególnie krwawienie i perforacje przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których występują: Zaburzenia serca, nerek i wątroby - Podanie leków z grupy NLPZ może prowadzić do zależnego od dawki hamowania syntezy prostaglandyn oraz przyspieszać wystąpienie zaburzeń czynności nerek. Ryzyko wystąpienia powyższych reakcji jest największe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, serca, wątroby, u osób przyjmujących leki moczopędne oraz u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy monitorować czynność nerek. Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe - Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg na dobę) przez długi okres czasu może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepów tętnic (np. zawał serca lub udar). Generalnie, badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie małych dawek ibuprofenu (np. ≤ 1200 mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka zawału serca. Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyniową mózgu powinni być leczeni ibuprofenem bardzo rozważnie. Podobną rozwagę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego - Podczas stosowania NLPZ w różnych okresach terapii obserwowano wystąpienie krwotoku z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforację, które mogą być śmiertelne i które niekoniecznie muszą być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub mogą wystąpić u pacjentów, u których takie objawy ostrzegawcze występowały. Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki leku z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie powiązanego z krwawieniem lub perforacją oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci ci powinni rozpoczynać leczenie stosując najmniejszą dostępną dawkę. U tych pacjentów, jak również u pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego lub innymi lekami zwiększającymi ryzyko dotyczące układu pokarmowego należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej). Pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osoby w podeszłym wieku, powinni poinformować lekarza o wszelkich nietypowych objawach dotyczących układu pokarmowego (szczególnie o krwawieniu), zwłaszcza w początkowym okresie terapii. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki antyagregacyjne jak kwas acetylosalicylowy. U pacjentów, u których wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie należy zaprzestać leczenia. Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ stany te mogą ulec zaostrzeniu. Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) oraz choroby mieszane tkanki łącznej - U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE) lub mieszanymi chorobami tkanki łącznej istnieje ryzyko wystąpienia jałowego zapalenia opon mózgowych. Reakcje skórne - Bardzo rzadko po zastosowaniu NLPZ opisywano ciężkie, niekiedy zakończone zgonem, reakcje skórne, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Największe ryzyko wystąpienia tych reakcji u pacjentów obserwuje się we wczesnym etapie terapii. W większości przypadków początek wystąpienia reakcji następował w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy zaprzestać stosowania produktu po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości. W wyjątkowych przypadkach ospa wietrzna może zapoczątkować wystąpienie ciężkich zakażeń skórnych i powikłań dotyczących tkanek miękkich. Obecnie nie można wykluczyć działania NPLZ w zwiększeniu tych zakażeń. Z tego powodu zaleca się unikania stosowania ibuprofenu u chorych na ospę wietrzną. Zaburzenia płodności - Stosowanie ibuprofenu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć odstawienie ibuprofenu. Leki z grupy NLPZ mogą maskować objawy zakażenia i gorączki. W przypadku wystąpienia zaburzenia widzenia pacjent powinien skonsultować się z lekarzem okulistą. ***Ważne informacje o niektórych składnikach leku.*** Produkt leczniczy zawiera sacharozę i dlatego pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy - galaktozy lub niedoborem sacharazy - izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego. Produkt leczniczy zawiera makrogologlicerolu rycynooleinian, który może powodować niestrawności i biegunkę. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe leki zawierające paracetamol) jest przeciwwskazany do stosowania jednocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol – zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe leki zawierające ibuprofen oraz leki z grupy NLPZ) jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z: kwasem acetylosalicylowym, chyba że kwas acetylosalicylowy podawany jest w małych dawkach (nie więcej niż 75 mg na dobę) na zlecenie lekarza, ponieważ zwiększa się ryzyko działań niepożądanych; innymi lekami z grupy NLPZ w tym selektywnymi inhibitorami COX-2, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe leki zawierające paracetamol) należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie: chloramfenikolem – zwiększenie stężenia chloramfenikolu w osoczu; cholestyraminą - cholestyramina zmniejsza szybkość wchłaniania paracetamolu. W związku z tym, jeśli konieczne jest maksymalne zniesienie bólu nie należy przyjmować cholestyraminy w ciągu godziny od przyjęcia produktu leczniczego; metoklopramidem i domperydonem - zwiększają szybkość wchłaniania paracetamolu z przewodu pokarmowego. Jednakże nie trzeba unikać jednoczesnego zastosowania tych leków; warfaryną - po długotrwałym, regularnym przyjmowaniu paracetamol może zwiększać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych leków z grupy kumaryn, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień; dawki przyjmowane sporadycznie nie mają na to istotnego wpływu. Produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe leki zawierające ibuprofen) należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie: lekami przeciwzakrzepowymi – leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny; lekami przeciwnadciśnieniowymi – leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie... ...tych leków; lekami przeciwpłytkowymi i selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) – zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego; kwasem acetylosalicylowym – dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, gdy podawa leki są podawane jednocześnie. Jednak w związku z ograniczoną liczbą danych i brakiem pewności dotyczącej ekstrapolacji danych ex vivo w odniesieniu do danych klinicznych, nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków w przypadku regularnego stosowania ibuprofenu. Brak jest klinicznie istotnego wpływu w przypadku sporadycznego użycia ibuprofenu; glikozydami nasercowymi - leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko niewydolności serca, zmniejszać wartość współczynnika GFR oraz zwiększać stężenie glikozydów w osoczu; cyklosporyną – zwiększone ryzyko działania neurotoksycznego; kortykosteroidami – zwiększone ryzyko owrzodzenia lub wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego; diuretynami - osłabienie działania diuretyków. Diuretyki mogą zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego leków ze strony NLPZ; litem – zmniejszone wydalanie litu; metotreksatem – zmniejszone wydalanie metotreksatu; mifeprystonem- nie należy stosować leków z grupy NLPZ przez 8-12 dni po podaniu mifeprystonu, gdyż działanie mifeprystonu może ulec zmniejszeniu; takrolimusem – ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony nerek; antybiotykami z grupy chinolonów – dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek; zydowudyną – zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w przypadku jednoczesnego podania zydowudyny i leków z grupy NLPZ. Istnieją dane dotyczące zwiększonego ryzyka krwawienia do stawu i powstawania krwiaków u chorych z HIV (+) z hemofilią leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem. **Ciąża i laktacja:** Ciąża: Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane epidemiologiczne wykazują zwiększone ryzyko poronienia, wad wrodzonych serca po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz z dawką i czasem leczenia. U zwierząt, podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn wykazało zwiększony wpływ na poronienia przed i po implantacji oraz śmiertelność zarodka i płodu. Ponadto, u zwierząt którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy zgłaszano zwiększone występowanie różnych wad rozwojowych, w tym układu krążenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży produktu leczniczego nie należy podawać chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt jest stosowany przez kobietę starającą się zajść w ciążę lub w czasie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę terapeutyczną i stosować przez możliwie najkrótszy okres. W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać na płód, wywołując następujące zaburzenia: toksyczne działanie na układ krążenia i oddechowy (przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego Bottala i nadciśnienie płucne); zaburzenia czynności nerek, które mogą doprowadzić do niewydolności nerek z małowodziem. U matki i dziecka w końcowym okresie ciąży: możliwe jest wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwagregacyjne, mogące wystąpić nawet podczas stosowania bardzo małych dawek; hamowanie skurczów macicy, skutkujące opóźnionym lub wydłużonym porodem. W związku z powyższym stosowanie produktu leczniczego w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane. Karmienie piersią: Ibuprofen i jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w małej ilości. Dotychczas nie stwierdzono szkodliwego wpływu na niemowlę karmione piersią, dlatego podczas krótkotrwałego stosowania ibuprofenu w zalecanej dawce zwykle nie ma konieczności przerwania karmienia piersią. Paracetamol jest wydzielany do mleka kobiet karmiących piersią w małych ilościach. Z dostępnych danych wynika, że karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania paracetamolu. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn:** W przypadku krótkotrwałego stosowania, produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże w niektórych przypadkach mogą wystąpić zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia, w takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane, które mogą wystąpić w czasie stosowania produktu leczniczego, są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane wynikające z obecności ibuprofenu w produkcie leczniczym: ***Zaburzenia krwi i układu chłonnego*** - bardzo rzadko (<1/10 000): anemia, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza; pierwszymi objawami są: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, objawy grypopodobne, wyczerpanie znacznego stopnia, krwawienie z nosa lub wylewy podskórne; ***Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*** - bardzo rzadko (<1/10 000): zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, szczególnie podczas długotrwałego stosowania, ostre zapalenie wątroby; ***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*** - bardzo rzadko (<1/10 000): ciężkie postacie reakcji skórnych, takie jak rumień wielopostaciowy; w wyjątkowych przypadkach mogą wystąpić ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich jako powikłania w przebiegu ospy wietrznej, reakcje pęcherzowe włączając zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka; ***Zaburzenia żołądka i jelit*** - często (≥ 1/100 do < 1/10): zaburzenia żołądkowo – jelitowe, takie jak: dyspepsja, bóle brzucha i nudności; niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100): biegunka, wzdęcia, zaparcia, wymioty, choroba wrzodowa żołądka, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, objawiające się smolistymi stolcami lub krwawymi wymiotami, niekiedy zakończone zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku; wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroba Crohna, zapalenie błony śluzowej żołądka; ***Zaburzenia układu nerwowego*** - niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100): bóle głowy; rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000): zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, drażliwość i uczucie zmęczenia; w pojedynczych przypadkach opisywano: depresję, reakcje psychotyczne i szumy uszne; ***Zaburzenia nerek i dróg moczowych*** - rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000): obrzęki; bardzo rzadko (<1/10 000): różne postacie objawów działania neurotoksycznego, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy oraz ostra lub przewlekła niewydolność nerek, martwica brodawek nerkowych, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania, zwiększenie stężenia mocznika w surowicy; ***Zaburzenia układu immunologicznego*** - niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100): pokrzywka, świąd; bardzo rzadko (<1/10 000): ciężkie reakcje nadwrażliwości jak: obrzęk twarzy, języka, i krtani, duszność, tachykardia – zaburzenia rytmy serca, hipotensja – nagłe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, wstrząs, zaostrzenie astmy i skurcz oskrzeli; u pacjentów z istniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) podczas podawania ibuprofenu odnotowano pojedyncze przypadki objawów występujących w aseptycznym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka, dezorientacja; ***Zaburzenia serca*** - bardzo rzadko (<1/10 000): obrzęk, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca; Działania niepożądane wynikające z obecności paracetamolu w produkcie leczniczym: ***Zaburzenia krwi i układu chłonnego*** - bardzo rzadko (<1/10 000): zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość), leukocytów (leukopenia, agranulocytoza); ***Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*** - bardzo rzadko (<1/10 000): powiększenie wątroby; ***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*** - rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000): pokrzywka, rumień, zapalenie skóry; ***Zaburzenia żołądka i jelit*** - niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100): wymioty, biegunka. **Przedawkowanie:** W razie zamierzonego lub przypadkowego przedawkowania produktu leczniczego mogą wystąpić objawy przedawkowania. Wczesne objawy przedawkowania są związane z działaniem ibuprofenu, natomiast później zależne są od paracetamolu. W przypadku przedawkowania paracetamolu należy podjąć natychmiastowe działania. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów pacjent powinien być skierowany do szpitalnego oddziału ratunkowego. Należy postępować zgodnie z ustalonymi standardami postępowania. **Ibuprofen**. Objawy przedawkowania: u większości pacjentów po przyjęciu znacznych ilości leków z grupy NLPZ wystąpią objawy ograniczone do nudności, wymiotów, bólów nadbrzusza lub znacznie rzadziej biegunki. Ponadto mogą wystąpić szumy uszne, ból głowy oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. W przypadku ciężkiego przedawkowania objawy zatrucia obejmują ośrodkowy układ nerwowy i objawiają się sennością, sporadycznie pobudzeniem oraz dezorientacją lub śpiączką. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić drgawki. W przypadku ciężkiego przedawkowania może wystąpić kwasica metaboliczna oraz wydłużony czas protrombinowy. U pacjentów odwodnionych może wystąpić ostra niewydolność nerek oraz uszkodzenie wątroby. U chorych na astmę możliwe jest zaostrzenie objawów. Postępowanie po przedawkowaniu: Nie istnieje specyficzne antidotum. Jeśli pacjent zgłosi się w ciągu godziny od zażycia leku należy podać węgiel aktywowany w ilości: 50g; dzieci 1g/kg masy ciała. Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Kontrolę stężenia elektrolitów oraz monitoring czynności serca należy prowadzić we wszystkich przypadkach z objawami zatrucia. **Paracetamol**. Objawy przedawkowania: w pierwszych 24 godzinach są: bladość, nudności, wymioty, nadmierne pocenie, senność, ogólne osłabienie. Objawy uszkodzenia wątroby mogą wystąpić po 12 do 48 godzinach od przedawkowania i objawiać się rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką. Postępowanie po przedawkowaniu: W przypadku, gdy przedawkowanie nastąpiło do godziny należy rozważyć podanie węgla aktywowanego. W okresie do 24 godzin od przedawkowania paracetamolu można zastosować leczenie N-acetylocysteiną, jednakże jej najlepsza skuteczność osiągana jest do 8 godzin od przedawkowania. Skuteczność tego antidotum gwałtownie maleje po tym czasie. Pacjenci, u których po 24 godzinach od przedawkowania paracetamolu wystąpią objawy ciężkiej niewydolności nerek powinni być leczeni zgodnie z ustalonymi standardami postępowania. **Podmiot odpowiedzialny:** Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o., ul. Partyzancka 133/151, 95-200 Pabianice. **Pozwolenie MZ nr:** 21238. **Produkt wydawany z przepisu lekarza.**

DO ZAPAMIĘTANIA

1. Przewlekła neutropenia definiowana jest jako obniżenie bezwzględnej liczby neutrofili poniżej 1500 w µl, trwające przynajmniej 6 miesięcy, a według autorów francuskich - przynajmniej 3 miesiące. U dzieci poniżej 4. r.ż. za dolną granicę normy przyjmuje się 1000 komórek w µl.
2. U noworodków, w pierwszych 2 dobach życia, w związku z fizjologiczną leukocytozą, za wartość graniczną ANC przyjęto 8000/ µl.
3. Najczęstszą przyczyną nabytej przewlekłej neutropenii w Europie są leki, zakażenia wirusowe (m.in. CMV, EBV, HIV) chemio- i radioterapia, związki chemiczne, bakterie (m.in. *Mycobacteruim tuberculosis, Helicobacter pylori*) i choroby prowadzące do zmniejszenia czynnej masy szpiku.

PIŚMIENNICTWO

1. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia w praktyce pediatrycznej. *Ped po Dypl* 2009;13:47-60.
2. Klaudel-Dreszler M, Pietrucha B, Skopczyńska H i wsp. Przewlekła neutropenia - doświadczenia własne Oddziału Immunologii Instytutu"Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie z lat 1985-2006. *Med. Wieku Rozw,* 2007;9(część I):145-152.
3. Klaudel-Dreszler M, Pietrucha B, Skopczyńska H i wsp. Neutropenia auto- i alloimmunizacyjna u dzieci - w materiałach Oddziału Immunologii Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie z lat 1985-2009. *Pediatr.Dypl.* 2010(wyd. specj.)85-93.
4. Kaczorowska-Hać B, Wierzba J, Stefanowicz J i wsp. Neutropenia niemowlęca - czasem przewlekła i łagodna - obserwacje własne. *Med. Wieku Rozwoj* 2008;12:767-770.
5. Klaudel-Dreszler M(praca doktorska). Przewlekła neutropenia u dzieci - obraz kliniczny, diagnostyka, czynniki prognostyczne oraz leczenia. Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" Warszawa 2010.
6. Matysiak M. Zaburzenia dotyczące układu granulocytarnego. W: Matysiak M.(red). Hematologia w praktyce pediatrycznej. *Wyd. Lekarskie PZWL*, Warszawa 2002;56-59.
7. Donadieu J, Feneteon O, Beaupain B i wsp. Congenital neutropenia: daignosis, molecular bases and patient management. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011;6:26.
8. Lanzkovsky P. Zaburzenia w układzie białokrwinkowym. W: Hematologia i onkologia dziecięca. *Wyd. Lekarskie PZWL*, Warszawa 1994.
9. Janicki K. Choroby układu białokrwinkowego. W: Hematologia, W-wa, *Wyd. Lekarskie PZWL*, 2001.
10. Klaudel-Dreszler M, Bernatowska E. Chronic neutropenia in children-diagnostics, therapeutic management and prophylaxis. Centr Eur J Immunol 2007;32:226-233.
11. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia w praktyce pediatrycznej. *Ped po Dypl* 2009;13:47-60.
12. Żupańska B, Uhrynowska M, Guz G, Maślanka K i wsp. The risk of antibody formation against HNA1a and HNA1b granulocyte antigens during pregnancy and its relation to neonatal neutropenia. *Transf Med* 2001;11: 377-382.
13. Klaudel-Dreszler M, Irga N, Bernatowska E. Przewlekła neutropenia u dzieci-diagnostyka różnicowa oraz leczenie. *Standardy Medyczne* 2004;12:1300-1306.
14. Boxer L Zaburzenia układu granulocytarnego. *Ped po Dypl* 2003;7:52-60.
15. Bux J, Behrens G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181-186.

16 Cartron J, Bader-Meunier B, Deplanche M i wsp. Human parvovirus B19-associated childhood autoimmune neutropenia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995;2:461.

17 Nakamura K, Miki M, Miyoguchi Y. Deficiency of regulatory T cells in children with autoimmune neutropenia. *Br J Haematol* 2009;145:642-647.

18 Lyall EGH, Lucas GF, Eden OB. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Clin Pathol* 1992;45:431-434.

19 Smith MA, Smith GJ. The use of granulocyte colony-stimulating factor for autoimmune neutropenia. *Curr Op in Hematol* 2001;8:165-169.

20 Lalezari P, Khorshidi M, Petrosowa M. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* 1986;109:764-769.

21 Jonsson OG, Buchanan GR. Chronic Neutropenia During Childhood. A 13-year Experience in a Single Institution. *Am J Dis Child* 1991;145:232-235.

22 Bruin M, Kr von dem Borne A, Tamminga R. Neutrophil Antibody Specifity in Different Types of Childhood Autoimmune Neutropenia. *Blood* 1999; 94:1797-1802.

23 Chapel H, Haencey M, Misbak S, Snowdon N. Essentials of clinical Immunology. *Blackwell Publishing Ltd*, 2006.

24 Bruin M, Dassen A, Pajkrt D i wsp. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox Sang* 2005;88:52-59.

25 Audrian M, Martin J, Fromont P i wsp. Autoimmune neutropenia in children: analysis of 116 cases. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:494-496.

26 Bux J. Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang* 2008;94:277-285.

27 www.severe-chronic-neutropenia.org.

28 Piątosa B, Klaudel-Dreszler M. Zastosowanie cytometrii przepływowej w diagnostyce neutropenii. *Post Nauk Med.* 2012; 25:568-574.

29 Dale D, Person D, Bolyard A i wsp. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96:2317-2322.

30 Kobayashi M, Sato T, Kawaguchi H. Efficacy of prophylactic use of trimethoprim-sulfamethoxazole in autoimmune neutropenia in infancy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:553-557.

31 Taniuchi S, Masuda M, Hasui M i wsp. Differential diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: comparison with congenital neutropenia. *Acta Paediatr* 2002;91;1179-1182.

32 Bernatowska E. Profilaktyka chorób zakaźnych w stanach zaburzonej odporności. *Standardy Medyczne* 2008; (supplement); 34:10.

33 Red Book. Immunization in special clinical circumstances. 2006;71-76

34 Welte K, Bonilla M, Gillio A i wsp. Recombinant human G-CSF: Effects on hematopoiesis in normal and cyclophosphamide treated primates. *J Exp Med* 1987;165:941-948.

35 Morstyn G, Souza L, Keech J i wsp. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988;1:667-672.

36 Jędrzejczak WW, Podolak-Dawidczak M. Cytokiny - zastosowanie kliniczne. *Volumed*, Wrocław 1997.

37 Boxer L, Hutchinson R, Emerson E. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of patients with neutropenia. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:39-46.

38 Donadieu J, Boutard P, Bernatowska E i wsp. A European phase II study of recombinat human granulocyte colony-stimulating factor (rHuG-CSF; Lenograstim) in the treatment of severe chronic neutropenia in children. *Eur J Pediatr* 1997;156:693-700.

39 Imashuku S, Tsuchida M, Sasaki M i wsp. Recominant human granulocyte-colony-stimulating factor in the treatment of patients with chronic benign granulocytopenia and agranulocytosis (Kostmann's syndrome). *Acta Paediatr* 1992;81:133-136.