

Julia Zatońska¹, Jagoda Rogowska¹, Milena Król¹, Katarzyna Pawelec²

Różnorodność kliniczna choroby autoimmunologicznej na przykładzie współistnienia autoimmunologicznej niedokrwistości, autoimmunologicznego zapalenia wątroby i autoimmunologicznej aplazji szpiku

Clinical heterogeneity of an autoimmune disease: a case of concomitant autoimmune anaemia, autoimmune hepatitis and autoimmune bone marrow aplasia

¹ Studenckie Koło Naukowe „Sferocyt” przy Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Katarzyna Pawelec, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa, tel.: +48 22 317 96 21, e-mail: katarzyna.pawelec@uckwum.edu.pl

Streszczenie

Choroba autoimmunologiczna to stan, w którym układ odpornościowy gospodarza wytwarza przeciwciała skierowane przeciwko antygenom naturalnie u niego występującym. Odpowiedź immunologiczna może zostać zainicjowana zarówno przez własne, jak i przez obce antygeny. Istotną rolę w kontroli procesu autoimmunologicznego odgrywają uwarunkowania genetyczne oraz czynniki środowiskowe, w tym infekcje, które mogą powodować wytwarzanie autoprzeciwciał. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i niedokrwistość aplastyczna to jednostki chorobowe, których patogenеза obejmuje autoagresję. Na podstawie przypadku opisanego w niniejszej pracy przedstawiono występowanie tych trzech schorzeń u jednego pacjenta. Na uwagę zasługuje fakt, że następują one po sobie: kiedy pacjent uzyskuje remisję jednej z chorób, ujawnia się kolejna. Prezentowany przypadek ma na celu zwrócenie uwagi na możliwość współwystępowania różnych jednostek chorobowych z kręgu autoagresji, obecność istotnych korelacji między nimi oraz konieczność zachowania czujności w odniesieniu do pacjentów w remisji choroby autoimmunologicznej.

Słowa kluczowe: niedokrwistość autoimmunohemolityczna (NAIH), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW), niedokrwistość aplastyczna (NA)

Abstract

In autoimmune diseases, the host's immune system produces antibodies against antigens naturally occurring in its body. The immune response can be triggered by both own and foreign antigens. An important role in controlling an autoimmune process is played by genetic and environmental factors, including infections which may cause autoantibody production. The pathogenesis of autoimmune haemolytic anaemia, autoimmune hepatitis and aplastic anaemia involves autoaggressive processes. The case described in the present paper involves the coexistence of those three diseases in one patient. It is worth noting that they occur one after the other: once one of them goes into remission, another one starts manifesting itself. This study aims to draw attention to the possibility of coexistence of different autoaggressive diseases, the presence of significant correlations between them and the need to maintain vigilance with respect to patients in remission of an autoimmune disease.

Keywords: autoimmune haemolytic anaemia (AIHA), autoimmune hepatitis (AIH), aplastic anaemia (AA)

WSTĘP

Choroba autoimmunologiczna to stan, w którym układ odpornościowy gospodarza wytwarza przeciwciała skierowane przeciwko antygenom naturalnie u niego występującym, zwanym autoantygenami. Kaskada reakcji immunologicznych może zostać zapoczątkowana przez antygeny własne bądź obce. Zwykle w patogenie chorób autoimmunologicznych biorą udział zarówno limfocyty T, jak i limfocyty B. Dużą rolę w kontroli procesu autoimmunologicznego odgrywają uwarunkowania genetyczne oraz czynniki środowiskowe, w tym również infekcje, które mogą promować wytwarzanie autoprzeciwciał. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (NAIH) to rzadko występująca choroba spowodowana zaburzeniami funkcjonowania układu odpornościowego. W efekcie działania autoprzeciwciał dochodzi do nadmiernego niszczenia oraz skrócenia czasu przeżycia erytrocytów⁽¹⁾. W konsekwencji obok wykładników hemolizy pojawiają się objawy niedokrwistości normocytarnej z wysoką retikulocytozą. Podstawowa klasyfikacja autoprzeciwciał wiąże się z ich aktywnością w określonej temperaturze *in vivo*. Można wyróżnić przeciwciała typu ciepłego, głównie klasy IgG (immunoglobuliny typu G), powodujące aglutynację i hemolizę w temperaturze 37°C, przeciwciała typu zimnego, do których należą zimne aglutyniny klasy IgM, działające optymalnie w temperaturze 4°C, oraz dwufazowe hemolizyny klasy IgG. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna może się rozwijać jako postać pierwotna (idiopatyczna), stanowiąca co najmniej 40% przypadków u dzieci i związana głównie z przeciwciałami typu ciepłego, lub wtórna do chorób z autoagresji, zespołów limfoproliferacyjnych lub infekcji, stanowiąca ponad połowę zachorowań w populacji pediatrycznej⁽²⁾. Jednym z podstawowych testów serologicznych służących do potwierdzenia rozpoznania NAIH jest bezpośredni test antyglobulinowy (BTA), jednak u około 10% pacjentów, u których występują objawy NAIH, nie wykazuje się obecności autoprzeciwciał, a wynik testu BTA jest ujemny⁽³⁾.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) to rzadka choroba zapalna wątroby, charakteryzująca się obecnością krążących autoprzeciwciał oraz zwiększonym stężeniem gamma-globulin w osoczu. Manifestacja choroby różni się znacząco w zależności od wieku, rasy oraz predyspozycji genetycznych pacjenta – od przebiegu zupełnie asymptomatycznego u prawie 30% pacjentów aż do ostrej, a nawet piorunującej niewydolności wątroby. Wyniki badań laboratoryjnych nie korelują z zaawansowaniem zmian histopatologicznych, a rozpoznanie ustalane jest często już na etapie zaawansowanego włóknienia lub marskości wątroby⁽⁴⁾. O autoimmunologicznym charakterze schorzenia świadczy obecność przeciwciał, najczęściej przeciwwądrowych (*anti-nuclear antibodies*, ANA), przeciw mięśniom gładkim (*anti-smooth muscle antibodies*, anti-SMA), przeciw mikrosomom komórek nerki i wątroby (*liver-kidney microsomal antigen 1*, anti-LKM1) oraz przeciw rozpuszczalnym

antygenom wątroby (*soluble liver antigen*, anti-SLA)⁽⁵⁾. W praktyce klinicznej często obserwuje się współwystępowanie AZW z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak zapalenie tarczycy, NAIH, zapalenie kłębuszków nerkowych, reumatoidalne zapalenie stawów czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Niedokrwistość aplastyczna (NA) jest rzadkim zaburzeniem charakteryzującym się pancytopenią oraz ubogokomórkowym szpikiem bez cech odnowy⁽⁶⁾. Prezentacja kliniczna objawów jest różnorodna i związana z możliwością wystąpienia cytopenii w każdej z trzech linii komórkowych. Objawy krwotoczne wtórne do trombocytopenii współistnieją ze zmęczeniem, blednością powłok i różnorakimi manifestacjami ze strony układu sercowo-naczyniowego wskutek postępującej niedokrwistości. Nakładające się ciężkie infekcje bakteryjne oraz grzybicze stanowią dla chorego śmiertelne zagrożenie i wyzwanie terapeutyczne. Niedokrwistość aplastyczna związana z zapaleniem wątroby to również rzadka choroba, definiowana jako wariant NA. Stanowi ona 2–5% wszystkich przypadków NA, a wystąpienie objawów poprzedzone jest epizodem zapalenia wątroby. Rozwija się częściej u chłopców i młodych mężczyzn⁽⁷⁾.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadku chłopca, u którego ujawniły się jedna po drugiej trzy choroby autoimmunologiczne, które wykazywały silną korelację, ostatecznie doprowadzając do zgonu chłopca.

OPIS PRZYPADKU

Dwunastoletni chłopiec został przyjęty do szpitala powiatowego z powodu utrzymującej się od kilku dni gorączki do 39°C, bólów kostno-mięśniowych oraz narastającego osłabienia. W badaniu przedmiotowym uwagę zwracały nasilona bledność skóry, zażółcenie twardówek, tachykardia oraz splenomegalia. Stan dziecka przy przyjęciu oceniono jako średni. Badania laboratoryjne wykazały znacznie obniżone stężenia hemoglobiny i krwinek czerwonych, prawidłowe stężenia krwinek białych i płytek krwi oraz podwyższone stężenie retikulocytów. Dodatkowo w badaniach biochemicznych odnotowano podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej oraz hipertransaminazemię. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono splenomegalię (śledziona w największym wymiarze 14 cm). Chłopiec po otrzymaniu 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (KCCz) (powikłań nie odnotowano) został przekazany na Oddział Onkologii i Pediatrii Samodzielnego Publicznego Dziecięcego Szpitala Klinicznego (SPDSK) w Warszawie z powodu podejrzenia niedokrwistości autoimmunohemolitycznej. Przy przyjęciu do kliniki stan pacjenta był dobry, zaobserwowano również nieznaczny poprawę wyników badań laboratoryjnych. Chłopiec zgłaszał pogorszenie diurezy i obecność ciemnego moczu. W badaniu ogólnym moczu odnotowano niewielkiego stopnia białkomocz oraz śladowe ilości bilirubiny. W badaniach dodatkowych stwierdzono wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (*aspartate aminotransferase*, AST)

(do ponad 200 U/l) oraz dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase*, LDH) (do 5000 U/l). Dwukrotnie wykonane badanie nie wykazało obecności przeciwciał przeciwytricytarnych. Wynik BTA był negatywny, nie wykryto również hemolizyn ciepłych, zimnych ani dwufazowych. Badanie w kierunku nocnej napadowej hemoglobinurii nie wskazywało na defekt charakterystyczny dla tej jednostki chorobowej. Potwierdzono znamieny wzrost przeciwciał klasy IgM przeciwko *Mycoplasma pneumoniae*, co świadczyło o atypowym zakażeniu. Nie wykryto ceruloplazminy i tym samym wykluczono chorobę Wilsona. W rozmazie ręcznym krwi obwodowej uwagę zwracała znaczna anizocytoza krwinek czerwonych oraz ich niewielka rulonizacja. Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego wykazała szpik bogatokomórkowy z hiperplastycznym układem czerwonekrwinkowym (65% wszystkich komórek) z niewielkimi cechami dyserytropoezy, wyraźnym stłumieniem układu granulocytarnego oraz brakiem odchyień od normy w pozostałych układach. Nie wykryto przeciwciał przeciwiądrowych (ANA), anti-SMA, anti-LKM1 ani anti-SLA. W trakcie hospitalizacji dwukrotnie zastosowano uzupełniającą transfuzję KKCz. Po zastosowaniu pulsów z metyloprednizolonu uzyskano poprawę wykładników czerwonekrwinkowych. Po upływie 2 miesięcy stan chorego się pogorszył. W badaniu przedmiotowym stwierdzono nasiloną błądź skóry, zażółcenie twardówek, tachykardię oraz hepatosplenomegalię. W badaniach laboratoryjnych obecne były cechy niedokrwistości, bez odchyień w pozostałych liniach komórkowych, podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej, hipertransaminazemia oraz obniżone stężenie haptoglobiny. W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczono znaczne powiększenie śledziony (do 17 cm) oraz hepatomegalię. Ponownie wykonane badanie serologiczne nie wykazało obecności autoprzeciwciał i odpornościowych alloprzeciwciał skierowanych przeciwko krwinkom czerwonym. Wynik testu BTA ponownie był negatywny. Ze względu na immunologiczne tło niedokrwistości rozważano mechanizm tzw. uzbrojonych makrofagów, niszczących krwinki w obrębie śledziony. Podjęto decyzję o powtórnym zastosowaniu pulsów z metyloprednizolonu, które zostały poprzedzone transfuzją KKCz z powodu pogłębiania się niedokrwistości. W wyniku zastosowanego leczenia osiągnięto zmniejszenie wymiarów śledziony bez jednoczesnego wpływu na hepatomegalię. Parametry morfologii krwi obwodowej, stężenia bilirubiny oraz transaminaz wróciły do normy. Ze względu na terapeutyczny efekt zastosowanej terapii kortykosteroidami zdecydowano o kontynuacji leczenia w postaci doustnej w dawce 0,3 mg/kg masy ciała przez okres 3 tygodni. Po kolejnych 5 miesiącach remisji przy infekcji dróg oddechowych nastąpił kolejny przełom hemolityczny i dodatkowo stwierdzono hipertransaminazemię. W badaniu przedmiotowym odnotowano hepatosplenomegalię. Zwiększono dawkę przyjmowanych doustnie kortykosteroidów (prednizon) z 9 mg/dobę do 30 mg/dobę i skierowano chłopca w celu dalszej diagnostyki utrzymującej się hipertransaminazemii do Kliniki Gastroenterologii Instytutu

„Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, gdzie ostatecznie rozpoznano autoimmunologiczne zapalenie wątroby, które leczono steroidami oraz azatiopryną, uzyskując poprawę. Gdy chory osiągnął wiek 15 lat, z powodu niskorosłości przeprowadzono diagnostykę endokrynologiczną (test wydzielania hormonu wzrostu po podaniu glukagonu – prawidłowa odpowiedź przysadki i wiek kostny opóźniony o 4 lata). Ze względu na znaczny niedobór wzrostu rozpoczęto leczenie hormonem wzrostu ze środków własnych, uzyskując poprawę tempa wzrastania.

Gdy chory miał 16 lat (przy rozpoznanych od 4 lat NAIH oraz od 2 lat AZW), w czasie leczenia hormonem wzrostu, przy gorączce bez objawów klinicznych stwierdzono w kontrolnej morfologii pancytopenię, która wymagała dalszej diagnostyki. W badaniu przedmiotowym nie odnotowano powiększonych węzłów chłonnych ani hepatosplenomegalii. Na podstawie biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji (ubogokomórkowy szpik z elementami upostaciowionymi stanowiącymi zaledwie kilka procent obecnych komórek) oraz morfologii krwi rozpoznano ciężką niedokrwistość aplastyczną⁽⁶⁾. Test łamliwości chromosomów był negatywny (badanie przesiewowe w kierunku niedokrwistości Fanconiego). Ze względu na brak dawcy rodzinnego i obciążenie dotychczas rozpoznanymi chorobami (NAIH i AZW) chorego zakwalifikowano do transplantacji komórek hematopoetycznych od dawcy niespokrewnionego (*matched unrelated donor – haematopoietic stem cell transplantation*, MUD-HSCT). Okres okołoprzeszczepowy nie był powikłany chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft-versus-host disease*, GvHD). W 28. dobie po przeszczepieniu uzyskano szpik bogatokomórkowy. Chłopiec dwukrotnie przeżył reaktywację zakażenia cytomegalowirusem (CMV) leczoną gancyklowirem dożylnie oraz walgancyklowirem doustnie, co doprowadziło do poprawy. W 98. dobie po przeszczepieniu w ośrodku przeszczepowym przeprowadzono badanie chimeryzmu komórkowego wykazujące obecność 85% komórek dawcy i 15% komórek biorcy. Po 4 miesiącach od HSCT w kontrolnym badaniu morfologii krwi obwodowej stwierdzono niedokrwistość oraz leukopenię z neutropenią. Wykluczono reaktywację CMV i zakażenie wirusem Epsteina–Barr (EBV) na podstawie badania metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR). Mimo włączenia granulocytarnego czynnika wzrostu (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) nie uzyskano wzrostu neutrofilii. W kolejnych dniach poza pancytopenią stwierdzono wzrost liczby retikulocytów oraz hiperbilirubinemię. Na tej podstawie podejrzewano niedokrwistość autoimmunohemolityczną. W badaniach wykonywanych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii wynik BTA był dodatni, na krwinkach czerwonych wykazano obecność auto-przeciwciał klasy IgG oraz składników dopełniacza C3d, a w surowicy wykryto autoprzeciwciała typu ciepłego. W ocenie mielogramu stwierdzono hiperplazję układu czerwonekrwinkowego ze znacznym stłumieniem układów granulocytarnego, chłonnego oraz megakariocytarnego.

Podjezwając tło autoimmunologiczne pancytopenii, zdecydowano o podaniu pulsów z metyloprednizonu, nie uzyskując poprawy. Z powodu obecności pancytopenii, gorączki oraz okresowych wysypek przy jednocześnie ujemnych wynikach posiewów krwi wdrożono diagnostykę w kierunku zakażenia parwowirusem B19, adenowirusem, reaktywacji CMV i zakażenia EBV, które wykluczono na podstawie ujemnego wyniku badania metodą PCR. Mimo stosowanych empirycznie antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych stan ogólny chorego się pogarszał. Konieczne były wielokrotne przetoczenia preparatów krwiopochodnych oraz zastosowanie biernej tlenoterapii. W badaniu przedmiotowym narastały objawy skazy krwotocznej, w tym wylewy podspojówkowe, a na skórze tułowia pojawiły się rumieniowo-guzowate bolesne zmiany; nad polami płucnymi obecne były liczne furczenia i trzeszczenia (w badaniu rentgenograficznym klatki piersiowej odnotowano zagęszczenia śródmiąższowe w obu płucach). Wobec pogarszających się parametrów oddechowych i narastającej duszności chłopiec został zakwalifikowany do leczenia na oddziale intensywnej terapii. W kolejnych posiewach krwi obwodowej oraz z cewnika centralnego uzyskano wzrost *Pseudomonas aeruginosa* i rozpoznano u chorego posocznicę o tej etiologii. Mimo intensywnego celowanego leczenia antybiotykami, wspomaganiami oddechu, uzupełniających przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, płytkowych i granulocytarnych stan pacjenta systematycznie się pogarszał, aż do wystąpienia objawów ciężkiego wstrząsu septycznego. Pojawiła się niewydolność serca z postępującą tendencją do hipotensji i koniecznością wdrożenia amin presyjnych. W badaniach laboratoryjnych widoczne były cechy narastającej niewydolności wątroby z hiperbilirubinemią, żółtaczką, hipertransaminazemią oraz masywnymi zaburzeniami w układzie krzepnięcia. Pomimo wielokrotnych przetoczeń uzupełniających utrzymywała się małopłytkowość. W tkance podskórnej widoczne były zmiany rumieniowo-guzowate oraz pojedyncze zmiany martwiczo-niedokrwiennie zlokalizowane w obrębie prawej stopy, typowe dla zakażenia o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*. W celu oceny hematopoezy wykonano biopsję aspiracyjną szpiku. W obrazie mikroskopowym stwierdzono hiperplazję układu czerwokrwinkowego i aplazję układów granulocytarnego i megakariocytowego. Badanie chimeryzmu komórkowego ze szpiku wykazało obecność cech niewydolności przeszczepu. Chory zmarł z powodu narastających objawów wstrząsu septycznego wywołanego infekcją *Pseudomonas aeruginosa* niereagującą na wdrożone leczenie oraz pogłębiającą się aplazji szpiku.

OMÓWIENIE

Choroby z autoagresji to schorzenia stosunkowo rzadkie w okresie dzieciństwa, których patogeneza nie zawsze jest jasna, a czynniki sprawcze nie zostały jednoznacznie zdefiniowane. Opisany przypadek z wieloletnią historią choroby to modelowy przykład współwystępowania i nakładania się

różnych chorób na tle autoimmunologicznym. Częstość występowania NAIH u dzieci wynosi 0,2/100 000 na rok, z przewagą postaci wtórnej⁽²⁾. W zaprezentowanym przypadku nasuwa się zatem podejrzenie wpływu infekcji CMV bądź też zakażenia *Mycoplasma pneumoniae* na rozwój pełnoobjawowej hemolizy. Mimo wielokrotnie przeprowadzanej diagnostyki serologicznej NAIH nie udało się wykazać obecności autoprzeciwciał we krwi chorego. Możliwą hipotezą dotyczącą patogenezy jest wystąpienie mechanizmu uzbrojonych makrofagów. FcγRI na makrofagach wiąże osoczowe monomeryczne IgG, których fragmenty Fab mogą reagować z nieuważliwionymi erytrocytami. Ujemny wynik BTA nie wyklucza występowania NAIH; chorzy z niedokrwistością autoimmunohemolityczną BTA-negatywną stanowią nawet do 10% przypadków. Być może jest to spowodowane obecnością zbyt małej liczby cząsteczek IgG w stosunku do progu wykrywalności standardowych metod oznaczeń, niskim powinowactwem przeciwciał IgG lub obecnością przeciwciał przeciwydrocytarnych w klasie IgA lub IgM. U pacjenta zaobserwowano dobry efekt terapeutyczny zastosowania kortykosteroidów z okresami remisji; obserwowane były też kryzysy hemolityczne. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby rzadko występuje u dzieci i częściej dotyczy dziewczynek. Cechą charakterystyczną jest obecność przeciwciał (ANA, anti-SMA, anti-LKM1), których miano 1:20 uznaje się już za diagnostyczne, ze względu na fakt, że w populacji pediatrycznej nie występują one w stanie zdrowia ani w jednostkach chorobowych niemających podłoża autoimmunologicznego⁽⁵⁾. Podobnie jak w przypadku NAIH, u części chorych diagnostyka serologiczna może nie wykazać obecności krążących autoprzeciwciał, które stają się wykrywalne dopiero po pewnym czasie trwania choroby. W diagnostyce tego schorzenia istotne jest również wykluczenie innych przyczyn uszkodzenia wątroby, takich jak: zapalenia wirusowe, niealkoholowa tłuszczeniowa choroba wątroby, uszkodzenie polekowe czy choroba Wilsona. Większość pacjentów bardzo dobrze reaguje na terapię immunosupresyjną z użyciem prednizonu i azatiopryny. W przypadku opisywanego chorego leczenie immunosupresyjne miało pozytywny wpływ na wyciszenie objawów zarówno NAIH, jak i AZW. Warto również zwrócić uwagę na współistnienie tych dwóch jednostek chorobowych, które mimo częstego współwystępowania AZW z innymi schorzeniami nie jest powszechne. Dodatkowo wart odnotowania jest fakt leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu, który zarówno bezpośrednio, jak i poprzez swój mediator, jakim jest insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-growth factor 1*, IGF-1), może powodować pobudzenie układu immunologicznego lub proliferacji komórek i tym samym indukować autoagresję, szczególnie u osób predysponowanych.

Niedokrwistość aplastyczna związana z zapaleniem wątroby ma przebieg ciężki i nie poddaje się leczeniu zachowawczemu z użyciem globuliny antylimfocytarnej oraz cyklosporyny. Pierwsze symptomy AA pojawiają się zazwyczaj kilka miesięcy po epizodzie wzrostu poziomu

aktywności transaminaz we krwi. Pojawienie się u chorego objawów pancytopenii powikłanej gorączką neutropeniczną było przyczynkiem do szybkiej diagnostyki i rozpoznania AA. Dzięki wykonaniu MUD-HSCT uzyskano prawidłową odnowę szpiku i prawidłowy obraz krwi obwodowej. W tym miejscu warto zwrócić uwagę na dwukrotną reaktywację zakażenia CMV po przeszczepieniu szpiku, wskutek której mogło dojść do nawrotu NAIH oraz rozwoju niewydolności przeszczepu. Stopniowe postępowanie anemizacji z retikulocytozą, silnie dodatnim wynikiem BTA, obecnością autoprzeciwciał typu ciepłego oraz obecnością wykładników hemolizy w badaniach laboratoryjnych nasuwało podejrzenie nawrotu NAIH. Autoimmunologiczna cytopenia może się pojawiać jako rzadkie powikłanie HSCT i wiązać się z opornością na leczenie oraz wysoką śmiertelnością. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna stanowi najczęstszą jej postać, a reaktywacja zakażenia CMV wydaje się niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju tego powikłania. Jednak pogłębiająca się pancytopenia, z bezwzględną liczbą retikulocytów spadającą do 0, wskazywała na niewydolność przeszczepionego szpiku. Obserwowano więc nakładanie się objawów dwóch niezależnych procesów, co początkowo mogło zacierać obraz i utrudniać diagnostykę. Występowanie pancytopenii, gorączki oraz okresowych wysypek współistniejące z ujemnymi posiewami krwi obwodowej mogłoby sugerować zakażenie parwowirusem B19, który poprzez bezpośrednią promocję lizy komórki progenitorowej szpiku może powodować przełomy aplastyczne. Parwovirus B19 jest udokumentowanym czynnikiem etiologicznym AA, szczególnie u osób już obciążonych niedokrwistością hemolityczną⁽⁹⁾. Zakażenie to zostało jednak wykluczone u opisywanego pacjenta. Niewydolność przeszczepu, którą rozpoznano na podstawie badania chimeryzmu, była przyczyną braku odpowiedzi na stosowane leczenie, w tym czynniki wzrostowe, i ostatecznie doprowadziła do zgonu chorego.

PODSUMOWANIE

Opisany przypadek powinien zwrócić uwagę lekarzy na konieczność dogłębnej analizy i aktywnego poszukiwania schorzeń u pacjentów z już rozpoznaną chorobą autoimmunologiczną. Często wywiad rodzinny jest ujemny, tak jak w przypadku opisywanego chorego, a kolejne objawy pojawiają się w miarę upływu czasu.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Packman CH: The clinical pictures of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015; 42: 317–324.
2. Adamowicz-Salach A: Niedokrwistości hemolityczne – niedokrwistości autoimmunohemolityczne: od rozpoznania do leczenia. *Onkol Dypł* 2015; 12: 28–32.
3. Takahashi T: Direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia. *Acta Haematol* 2018; 140: 18–19.
4. Czaja AJ: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liver* 2016; 10: 177–203.
5. Woźniak M, Woynarowski M, Socha J: Autoimmunologiczne zapalenie wątroby u trzech par rodzeństwa. *Pediatr Pol* 2007; 82: 463–468.
6. Hartung HD, Olson TS, Bessler M: Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 1311–1336.
7. Gonzalez-Casas R, Garcia-Buey L, Jones EA et al.: Systematic review: hepatitis-associated aplastic anemia – a syndrome associated with abnormal immunological function. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 436–443.
8. Pawelec K: Nabyta niedokrwistość aplastyczna u dzieci – patofizjologia i czynniki wyzwalające chorobę. *Klin Pediatr* 2007; 15: 299–302.
9. Furukawa M, Kaji K, Masuda H et al.: Severe aplastic anemia following parvovirus B19-associated acute hepatitis. *Case Reports Hepatol* 2017; 2017: 1359486.