

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αιματολογικές διαταραχές που συνηθέστερα απαντώνται στα αυτοάνοσα νοσήματα της παιδικής ηλικίας

Π. Κουτρούμπα¹
Ε. Καραντανά²
Α. Γιαννούλια³
Σ. Πολυχρονοπούλου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα της παιδικής ηλικίας συνδέονται με ποικιλία αιματολογικών διαταραχών που αφορούν στην ερυθρά, στη λευκή και στη μεγακαρυοκυτταρική σειρά του μυελού των οστών (ΜΟ) και του περιφερικού αίματος (ΠΑ). Από τις διαταραχές της ερυθράς σειράς, η πιο συχνά εμφανιζόμενη είναι η αναιμία της χρόνιας νόσου (ΑΧΝ), που αποδίδεται κυρίως στην ανεπαρκή παραγωγή ερυθροποιητίνης και στη μειωμένη ερυθροποιητική απάντηση του ΜΟ, λόγω της δράσης μιας σειράς ενδιάμεσων μεσολαβητών της φλεγμονής, των κυτταροκινών. Επίσης, στην ανάπτυξη της ΑΧΝ συντελούν η ελαττωμένη αποδέσμευση σιδήρου από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ) στο πλάσμα και η βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων, κυρίως λόγω της αυξημένης φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων του ΔΕΣ. Χαρακτηρίζεται από λειτουργική σιδηροπενία παρά την παρουσία επαρκών αποθεμάτων σιδήρου στον οργανισμό.

Η συνηθέστερη διαταραχή που παρατηρείται στη λευκή σειρά είναι η ουδετεροπενία αυτοάνοσης αρχής, η οποία επίσης αποδίδεται σε ποικιλία παθογενετικών μηχανισμών που αφορούν τόσο στη χημική, όσο και στην κυτταρική ανοσία. Η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, που συνδέεται κυρίως με την αυξημένη παρουσία αντισταθμιστικών αντισωμάτων, επιπλέκει συχνά τα αυτοάνοσα νοσήματα της παιδικής ηλικίας.

Τέλος, στους παιδιατρικούς ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα παρατηρούνται ποικίλες διαταραχές του ηπκτικού μηχανισμού, που αποδίδονται στην παρουσία αυτοαντισωμάτων και κυρίως του αντιπηκτικού παράγοντα του λύκου και των αντισωμάτων έναντι της καρδιολιπίνης. Η θεραπεία των παραπάνω αιματολογικών διαταραχών περιλαμβάνει βασικά την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου, αλλά επίσης και το συνδυασμό διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων όπως είναι η χορήγηση ερυθροποιητίνης με ή χωρίς παράλληλη χορήγηση σιδήρου, η σπληνεκτομή και η εφαρμογή ανοσοκατασταλτικής αγωγής. (**Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2007, 54(3):239-245**)

¹Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας
– Ογκολογίας Νοσοκομείου Παίδων «Η
Αγία Σοφία»

²Κ.Υ. Λαυρίου

³Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Λέξεις ευρετηριασμού: αυτοάνοσα νοσήματα, αναιμία χρόνιας νόσου, ερυθροποιητίνη, ουδετεροπενία, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αιμοποιητικό σύστημα, λόγω της ευρύτατης του κατανομής στον οργανισμό και του κεντρικού λειτουργικού ρόλου που επιτελεί, πολύ συχνά ενεργεί ως το βαρόμετρο της συστηματικής ομοιόστασης και αρμονίας. Ως εκ τούτου, ποικίλες παθολογικές καταστάσεις είναι δυνατό να αντανakλούν σε ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές των κυτταρικών στοιχείων του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών.

Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης θα συζητηθούν οι κύριες διαταραχές της αιμοποίησης, που αφορούν στα αυτοάνοσα νοσήματα της παιδικής ηλικίας (πίνακας 1). Τα νοσήματα αυτά αποτελούν κλινικά σύνδρομα και χαρακτηρίζονται από ιστική καταστροφή που προκαλείται κυρίως από τη δράση των αυτοαντισωμάτων, που παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα ή από άλλες ανοσοδραστικές ουσίες, κυρίως κυτταροκίνες ή από τα ίδια τα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα¹. Με υποκείμενη βασική νόσο στο εκάστοτε αυτοάνοσο νόσημα, προκύπτει μια πλειάδα παθογενετικών μηχανισμών, οι οποίοι οδηγούν σε διαταραχές της ερυθράς, της λευκής και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών². Τέλος, με βάση τους μηχανισμούς αυτούς, έχουν προταθεί διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση των αιματολογικών διαταραχών που συνδέονται με τα αυτοάνοσα νοσήματα της παιδικής ηλικίας^{1,2}.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΑΣ ΣΕΙΡΑΣ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Ποικίλες είναι οι διαταραχές της ερυθράς σειράς που παρατηρούνται στα αυτοάνοσα νοσήματα της παιδικής ηλικίας και περιλαμβάνουν κυρίως την αναιμία της χρόνιας νόσου, καθώς επίσης και την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, την αμιγή απλασία της ερυθράς σειράς, την ακοήθη αναιμία του Biermer, τη σιδηροαχρηστική ή σιδηροπενική αναιμία και άλλες στερητικές αναιμίες^{1,2}.

Η αναιμία της χρόνιας νόσου (ΑΧΝ)

Ως αναιμία της χρόνιας νόσου ορίζεται συνήθως η αναιμία, η οποία συνοδεύει χρόνιες λοιμώξεις, φλεγμονώδεις διαταραχές ή νεοπλασίες και δεν οφείλεται σε αιμορραγία, αιμόλυση ή διήθηση του μυελού

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Μυελός των οστών	ΜΟ
Περιφερικό αίμα	ΠΑ
Αναιμία χρόνιας νόσου	ΑΧΝ
Δικτυοενδοθηλιακό σύστημα	ΔΕΣ
Red blood cells	RBC
Αιμοσφαιρίνη	Hb
Αιματοκρίτης	Ht
Δικτυοερυθροκύτταρα	ΔΕΚ
Μέσος όγκος ερυθροκυττάρων	MCV
Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό	MCHC
Σίδηρος ορού	Fe
Δεσμευτική ικανότητα τρανσφερρίνης ορού	TIBC
Ιντερλευκίνη 1	IL-1
Ιντερφερόνη β	IFN-β
Ιντερφερόνη γ	IFN-γ
Παράγοντας νέκρωσης του όγκου - Tumor Necrosis Factor	TNF
Mycophenolate mofetil	MMF
Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος	ΣΕΛ
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	ΡΑ
Hematopoietic inhibitory T cells	HIT
Anticardiolipin antibodie	ACLA

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΤΑ ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

- Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος
- Πολυμουσοσίτιδα
- Σκληρόδερμα
- Νεανική δερματομυοσίτιδα
- Σπονδυλοαρθροπάθειες

των οστών από νεοπλασματικά κύτταρα³⁻⁷.

Ποικίλοι είναι οι παθογενετικοί μηχανισμοί που συντελούν στην ανάπτυξη της ΑΧΝ³⁻⁸. Μεταξύ αυτών, σημαντικό ρόλο παίζει η διαταραχή της κινητικής του σιδήρου, λόγω αυξημένης κατακράτησης και μειωμένης αποδέσμευσής του από το ΔΕΣ στο πλάσμα, παρά το γεγονός ότι η απορρόφησή του από τον πεπτικό σωλήνα μπορεί να είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη. Η ελαττωμένη απορρόφηση του σιδήρου δεν οφείλεται στη μειωμένη δέσμευσή του από τα εντερικά κύτταρα, αλλά είναι μάλλον

το αποτέλεσμα ανικανότητας αποδέσμευσης του ενδοκυττάρου σιδήρου⁸. Επιπλέον, στους ασθενείς με ΑΧΝ έχει παρατηρηθεί βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που αποδίδεται κυρίως στην αυξημένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος^{4,5,7}. Τέλος, η σχετικά χαμηλή αύξηση των επιπέδων της ερυθροποιητίνης για τον αντίστοιχο βαθμό αναιμίας και η μειωμένη ερυθροποιητική απάντηση του μυελού των οστών, λόγω ανεπαρκούς ανταπόκρισης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στην ερυθροποιητίνη, αποτελούν τον ισχυρότερο παθογενετικό μηχανισμό που συμβάλλει στην ανάπτυξη της ΑΧΝ^{3,7}.

Μια σειρά από ενδιάμεσους μεσολαβητές της φλεγμονής, κυρίως κυτταροκίνες, εμπλέκονται ενεργά στην αιτιοπαθογένεια της ΑΧΝ³. Οι κυτταροκίνες αυτές παράγονται από ποικιλία κυττάρων που μετέχουν πολλαπλώς στις διαδικασίες της αυτοανοσίας, της φλεγμονής και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις. Ο βιολογικός τους ρόλος δεν είναι ακόμη απολύτως γνωστός, φαίνεται, όμως, πως εστιάζεται στη ρύθμιση των διακυτταρικών επικοινωνιών και διαφέρει στις παθολογικές από τις φυσιολογικές συνθήκες. Έχει βρεθεί ότι η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η ιντερφερόνη β και γ (IFN-β, IFN-γ) και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF), είναι οι κυτταροκίνες που κυρίως συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΑΧΝ^{3,6}. Τούτο επιτυγχάνεται μέσω καταστολής της ερυθροποιητικής απάντησης του μυελού των οστών, μείωσης της παραγωγής ερυθροποιητίνης και διαταραχής του μεταβολισμού του σιδήρου^{3,6}. Η καταστολή της ερυθροποιητικής απάντησης του μυελού των οστών επηρεάζεται κυρίως από τον TNF, που επιδρά στα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών και οδηγεί σε παραγωγή IFN-β ως κύριας μεσολαβητικής ουσίας, όπως επίσης και στην αύξηση της IL-1 που με τη σειρά της δρα στα Τ κύτταρα, παράγοντας IFN-γ ως μεσολαβητή⁶. Επιπλέον, ο TNF και η IL-1 ελαττώνουν την παραγωγή ερυθροποιητίνης στους νεφρούς και στα ηπατικά κύτταρα, που αντιστοιχούν στις δύο μείζονες περιοχές ερυθροποίησης^{3,6}. Τέλος, οι κυτταροκίνες TNF, IFN-γ και IL-1 παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου που χαρακτηρίζει την ΑΧΝ. Στους ασθενείς που πάσχουν από τον τύπο αυτό αναιμίας, παρατηρείται λειτουργική σιδηροπενία, κυρίως εξαιτίας μειωμένης αποδέσμευσης σιδήρου από το ΔΕΣ στο πλάσμα, παρά την παρουσία επαρκών αποθεμάτων σιδήρου στον οργανισμό^{3,8}.

Η διάγνωση της ΑΧΝ τίθεται με βάση τα παρακάτω εργαστηριακά ευρήματα^{2,7}:

- Μικρή πτώση της Hb (9-12gr/dl), του Ht (30-35%) και των ΔΕΚ.
- Φυσιολογικές ή λίγο ελαττωμένες τιμές των MCV και MCHC.
- Χαμηλές τιμές Fe ορού και TIBC.
- Φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα φερριτίνης ορού.
- Απουσία ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών.
- Αύξηση των σιδηροφάγων στο μυελό των οστών.

Η θεραπεία της ΑΧΝ περιλαμβάνει βασικά την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου, οπότε η αναιμία διορθώνεται αυτόματα, όπως επίσης και τη χορήγηση μεγάλων δόσεων ερυθροποιητίνης με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα^{5,9-12}.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΛΕΥΚΗΣ ΣΕΙΡΑΣ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Οι διαταραχές της λευκής σειράς που χαρακτηρίζουν τα αυτοάνοσα νοσήματα της παιδικής ηλικίας περιλαμβάνουν κυρίως την ουδετεροπενία αυτοάνοσης αρχής, αλλά επίσης και διαταραχές της λειτουργικότητας των πολυμορφοπύρηνων, λεμφοπενία και πωσινοφιλία^{2,13}.

Ουδετεροπενία στα αυτοάνοσα νοσήματα

Πρόκειται για διαταραχή που επιπλέκει συχνά τα ρευματικά νοσήματα, καθώς εμφανίζεται στο 50% των ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ), αλλά απαντάται επίσης σχετικά συχνά σε ασθενείς με σύμπλοκες διαταραχές του συνδετικού ιστού, όπως παράδειγμα το σύνδρομο Sjögren^{1,2}.

Ως προς τους μηχανισμούς πρόκλησης ουδετεροπενίας αυτοάνοσης αρχής, φαίνεται ότι πρόκειται για αλληλοεπικαλυπτόμενους μηχανισμούς που αφορούν και στο σκέλος της χημικής και στο σκέλος της κυτταρικής ανοσίας, ενώ μπορεί να επικρατεί ο ένας ή ο άλλος μηχανισμός στις διάφορες υποομάδες των ασθενών^{2,13}. Οι πιο αξιόπιστες μελέτες σχετικά με την παθογένεια της ουδετεροπενίας στα αυτοάνοσα νοσήματα έχουν γίνει σε ασθενείς με σύνδρομο Felty¹⁴⁻¹⁶. Το σύνδρομο αυτό απαντάται στο 1% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και χαρακτηρίζεται από σπληνομεγαλία και ουδετεροπενία (διαγνωστική τριάδα του συνδρόμου Felty). Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν χαμηλό αριθμό πολυμορφοπυρήνων (100-2500/κκx), ήπια αναιμία και ήπια έως μέτρια θρομβοπενία^{14,15}.

Ποικίλοι είναι οι παθογενετικοί μηχανισμοί που

φαίνεται να συμμετέχουν στην πρόκληση ουδετεροπενίας στο σύνδρομο Felty¹⁴⁻¹⁶. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται αυξημένη δέσμευση των ουδετερόφιλων σε περιοχές εκτός του περιφερικού αίματος (περιοχές αποθήκευσης = margination pools), αλλά επίσης και αυξημένη καταστροφή τους, γεγονός που έχει συνδεθεί με την παρουσία υψηλού τίτλου αντιουδετεροφιλικών αντισωμάτων (IgG) τόσο επί των ουδετερόφιλων, όσο και στον ορό των πασχόντων¹⁴⁻¹⁶. Σημαντικό ρόλο παίζει και η κατασταλτική δράση των Τ λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων κατά των ουδετεροφίλων. Έχει αποδειχθεί πειραματικά *in vitro*, η καταστολή της αιμοποίησης σε κυτταρικές καλλιέργειες όπου χρησιμοποιήθηκαν μονοκύτταρα ή Τ λεμφοκύτταρα από μυελό των οστών, περιφερικό αίμα ή σπλήνα ασθενών με σύνδρομο Felty¹⁶. Επιπλέον, στους πάσχοντες από το σύνδρομο αυτό, όπως άλλωστε και στο 50% των ασθενών με ρευματικά νοσήματα, αποδεικνύεται η παρουσία των HIT cells (hematopoietic inhibitory T-cells), τα οποία παρουσιάζουν και μια εξαιρετικά ισχυρή σχέση ως προς την ανταπόκριση ή μη των ασθενών στα κορτικοστεροειδή. Έτσι, μπορούμε να συμπεράνουμε εάν ο εκάστοτε ασθενής είναι ικανός να ανταποκριθεί ή όχι στην ανοσοκατασταλτική αγωγή, με βάση την ανίχνευση ή μη των HIT cells σε *in vitro* καλλιέργειες^{13,16}. Τέλος, παρατηρείται διαταραχή της παραγωγής των κοκκιοκυττάρων στο μυελό των οστών, αποτελώντας έναν ακόμη σημαντικό μηχανισμό πρόκλησης ουδετεροπενίας στους ασθενείς αυτούς¹⁴⁻¹⁶. Το μυελόγραμμα αποκαλύπτει συνήθως φυσιολογική ή αυξημένη και σπανιότερα ελαττωμένη κυτταρικότητα του μυελού των οστών. Σε μερικές περιπτώσεις, η μορφολογία των πρόδρομων μορφών της λευκής σειράς είναι φυσιολογική, αλλά τις περισσότερες φορές το σύνδρομο συνδυάζεται με εικόνα «αναστολής της ωρίμανσης – maturation arrest», που σημαίνει φυσιολογική ωρίμανση μέχρι του σταδίου του μυελοκυττάρου ή του μεταμυελοκυττάρου, αλλά απουσία των περαιτέρω ώριμων μορφών^{14,15}.

Η ιδανική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας στα αυτοάνοσα νοσήματα της παιδικής ηλικίας δεν έχει ακόμη βρεθεί. Κατά διαστήματα έχουν προταθεί κι εφαρμοσθεί διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι όπως η διενέργεια σπληνεκτομής, η χορήγηση κορτικοστεροειδών και η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε αρκετές περιπτώσεις^{2,13}. Η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη και η υδροχλωροκίνη αποτελούν τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνότερα στη θεραπεία της νεανικής

ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ενώ η κυκλοφωσφαμίδη και η αζαθειοπρίμη χρησιμοποιούνται συχνά για την αντιμετώπιση των σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή εκδηλώσεων που παρατηρούνται σε νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος¹⁷. Εκτεταμένες έρευνες γίνονται τα τελευταία χρόνια σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων όπως είναι η λεφλουνομίδη¹⁸, το μυκοφαινολικό οξύ (MMF)¹⁷ και η θαλιδομίδη¹⁹, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων της παιδικής ηλικίας.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΓΑΚΑΡΥΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΣΕΙΡΑΣ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Οι βασικές διαταραχές που αφορούν στη μεγκαρυοκυτταρική σειρά σε παιδιά με αυτοάνοσα νοσήματα περιλαμβάνουν την αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, τις λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων και τη θρομβοκυττάρωση^{1,2}.

Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα

Η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα αποτελεί τη συνηθέστερη διαταραχή της μεγκαρυοκυτταρικής σειράς που απαντάται στα αυτοάνοσα νοσήματα των παιδιών και κυρίως στο ΣΕΛ, όπου επιπλέκει το 20-40% των ασθενών, στη δερματομυοσίτιδα και στο σκληρόδερμα^{2,20-22}.

Η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα κλασικά συνδυάζεται με την αυξημένη παρουσία αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων, τα οποία ανήκουν κυρίως στην ομάδα IgG²¹. Τα αντισώματα αυτά αναπτύσσονται ως ειδικά, δηλαδή έναντι συγκεκριμένων και ειδικών επιφανειακών αντιγονικών επιτόπων των αιμοπεταλίων ή ως μη ειδικά, όπως στην περίπτωση του ΣΕΛ. Η παραγωγή τους οφείλεται ή στη δραστηριοποίηση των βοηθητικών Τ4 λεμφοκυττάρων ή στην υπολειτουργία των κατασταλτικών Τ8 λεμφοκυττάρων ή στην υπερλειτουργία των Β λεμφοκυττάρων²⁰⁻²². Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της αυτοάνοσης θρομβοπενικής πορφύρας χρησιμοποιούνται κυρίως τα στεροειδή, η ευρύτερη ανοσοκατασταλτική αγωγή και η σπληνεκτομή^{17,20-22}.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Στα αυτοάνοσα νοσήματα της παιδικής ηλικίας παρατηρούνται διαταραχές του πήκτικού μηχανισμού που προκύπτουν από την παρουσία αντιφωσφολι-

πιδικών αντισωμάτων^{2,23-25}. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα παράγονται κατά των αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων και των ενδοεπιθηλιακών κυττάρων^{2,23,24}. Περιλαμβάνουν κυρίως τον αντιπηκτικό παράγοντα του λύκου (lupus anticoagulant) και τα αντισώματα κατά της καρδιολιπίνης (ACLA). Το αντιγόνο κατά του οποίου παράγεται ο αντιπηκτικός παράγοντας του λύκου είναι ένα μίγμα φωσφατιδυλχολίνης, χοληστερόλης και καρδιολιπίνης¹³, ενώ τα ACLA στρέφονται εναντίον ενός συμπλόκου που αποτελείται από μια γλυκοπρωτεΐνη (β2GPI) με ιδιότητες φυσικού αναστολέα της πήξης και από την καρδιολιπίνη²⁵. Η ιδιαιτερότητα των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων είναι ότι, ενώ *in vitro* η παραγωγή τους σχετίζεται με παράταση του χρόνου πήξης, *in vivo* προκαλούν θρόμβωση^{2,23,24}. Ανιχνεύονται στο 30-40% των παιδιών με ΣΕΛ, αλλά και σε άλλα αυτοάνοσα, κακοήθη και λοιμώδη νοσήματα². Η παρουσία τους συνδέεται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως θρομβώσεις, θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, εγκεφαλικά επεισόδια, χορεία, εγκάρσια μυελίτιδα και καρδιακές βαλβιδοπάθειες. Ο αυξημένος κίνδυνος για θρομβώσεις στους ασθενείς στους οποίους ανιχνεύονται αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχει αποδοθεί σε ποικιλία παθογενετικών μηχανισμών^{23,25}. Ειδικότερα παρατηρείται ελαττωμένη σύνθεση προστακυκλινών στο ενδοθήλιο των αγγείων, οπότε προκαλείται αγγειοσύσπασση και αυξάνεται η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενώ η αναστολή ενεργοποίησης της καλλικρεΐνης οδηγεί σε μειωμένη αγγειακή ινωδολυτική δραστηριότητα^{23,24,25}.

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΑ ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) και ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ) αποτελούν τα αυτοάνοσα νοσήματα που απαντώνται συχνότερα στην παιδική ηλικία και συνδυάζονται με ποικιλία αιματολογικών διαταραχών^{1,2}.

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν συνήθως ΑΧΝ ή σιδηροπενική αναιμία, που μπορεί να οφείλεται στη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν ή στην ατελή απορρόφηση του Fe²⁶⁻³⁰. Τα επίπεδα σιδήρου στον ορό είναι ελαττωμένα και τα επίπεδα της ελεύθερης πρωτοπορφυρίνης αυξημένα, ενώ η φερριτίνη μπορεί να είναι φυσιολογική. Ορισμένοι ασθενείς με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα αναπτύσσουν μακροκυτταρική αναιμία που πιθανώς να οφείλεται στην έλλειψη φυλλικού

οξέως²⁹. Επίσης, παρατηρείται ενίοτε μια ήπια ελάτωση του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων, αν και σοβαρή αιμολυτική αναιμία είναι σχετικά σπάνια στη ΡΑ σε σύγκριση με άλλες νόσους του κολλαγόνου^{2,30}. Λευκοκυττάρωση και ουδετεροφιλία είναι συχνές στην οξεία φάση της νόσου, ενώ σε μερικούς ασθενείς παρατηρείται πωσινοφιλία. Επιπλέον, συχνά ανευρίσκεται αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα³⁰. Στο μυελόγραμμα, η κυτταρική ποικιλία μπορεί να είναι φυσιολογική, μειωμένη ή αυξημένη, ενώ διαπιστώνεται αναστολή ωρίμανσης της κοκκιδώδους σειράς^{27,30}.

Στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο η αναιμία αποτελεί την αιματολογική διαταραχή που απαντάται συχνότερα^{31,32}. Οι αιτίες που την προκαλούν είναι πολλαπλές, αν και η αναιμία της χρονίας νόσου φαίνεται να είναι πιο συχνή. Σε αρκετούς ασθενείς έχει διαπιστωθεί αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, ενώ σε άλλους απλαστικού τύπου αναιμία^{31,32}. Η ουδετεροπενία που συχνά συνοδεύει το ΣΕΛ μπορεί να οφείλεται στην παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι των ουδετεροφίλων ή στην καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών³³. Ποιοτικές διαταραχές των ουδετεροφίλων έχουν επίσης διαπιστωθεί, όπως για παράδειγμα μειωμένη χημιοταξία³¹. Οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν επίσης λεμφοπενία που συνδυάζεται με την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι των λεμφοκυττάρων, συνοδεύεται δε από μειωμένη δράση των Τ λεμφοκυττάρων και αυξημένη των Β λεμφοκυττάρων^{2,31}. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων συχνά ανευρίσκεται χαμηλός με παράλληλη αύξηση των μεγακαρυοκυττάρων του μυελού των οστών, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ελαττωμένη δράση του συμπληρώματος^{1,31}.

Τέλος, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αιματολογικές νεοπλασίες μπορεί να αναπτυχθούν σε υπόστρωμα αυτοάνοσων νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, η ΡΑ έχει συνδεθεί κυρίως με οξείες λευχαιμίες και λεμφώματα³⁴⁻³⁶, ο ΣΕΛ με λεμφώματα³⁷ και το σύνδρομο Sjögren με μη-Hodgkin's λεμφώματα, κυρίως από Β κύτταρα³⁸. Ως πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί καρκινογένεσης αναφέρονται η μειωμένη κατασταλτική ή η αυξημένη βοηθητική δραστηριότητα των Τ λεμφοκυττάρων, που παρατηρείται σε ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα, η παθολογική απάντηση σε ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις και η χρονίως χορηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή³⁴⁻³⁸.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα της παιδικής ηλικίας

έχουν συνδεθεί με ποικίλες αιματολογικές διαταραχές όλων των κυτταρικών σειρών τόσο στο περιφερικό αίμα, όσο και στο μυελό των οστών, με συνηθέστερες την αναιμία της χρόνιας νόσου, την ουδετεροπενία αυτοάνοσης αρχής και την αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα που συζητήθηκαν στο παρόν άρθρο. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των διαταραχών αυτών, που συχνά αλληλοεπικαλύπτονται, αφορούν τόσο στο σκέλος της χημικής, όσο και στο σκέλος της κυτταρικής ανοσίας. Η θεραπευτική τους αντιμετώπιση περιλαμβάνει εκτός από την θεραπεία της υποκείμενης νόσου και μια ποικιλία θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως είναι η χορήγηση ερυθροπoιτίνης και σιδήρου, η σπληνεκτομή και η ευρύτερη εφαρμογή ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Common hematologic disorders in childhood autoimmune diseases

P. Koutrouba, E. Karadana, A. Giannoulia, S. Polychronopoulou
(*Ann Clin Paediatr* 2007, 54(3):239-245)

The autoimmune diseases in childhood are connected with a variety of hematologic disorders of the erythrocytic, granulocytic or megacaryotic series of the bone marrow and of the peripheral blood. Among the erythrocytic series disorders, the anemia of chronic disease is the most commonly appeared and is mainly attributed to the inadequate erythropoietin production and to the impaired bone marrow erythropoietic response to anemia through the action of different cytokines. The anemia of chronic disease is also related to the defective iron release from reticuloendothelial cells into the plasma and to the shortening of red blood cell (RBC) survival, mainly reflecting increased RBC destruction by a hyperactive reticuloendothelial system. The anemia is characterized by functional iron deficiency despite the level of serum ferritin. The commonest disorder of granulocytic series is the neutropenia of autoimmune origin, which is attributed to a variety of pathogenetic mechanisms concerning both B cell and T cell function deficiencies. The autoimmune thrombocytopenic purpura that is mainly connected with the increased presence of platelet antibodies frequently complicates the autoimmune diseases of childhood. Finally, there is a variety of coagulation abnormalities in these patients that have been associated with the presence of autoantibodies, such as lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. The therapy of the hematologic disorders in children with autoimmune diseases includes the treatment of the basic disease and the combination of different therapeutic methods (i.e. human erythropoietin with or without iron therapy, splenectomy and immunosuppressive therapy).

Key words: *autoimmune diseases, anemia of chronic disease, erythropoietin, neutropenia, autoimmune thrombocytopenic purpura.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Rheumatic diseases of childhood. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders CO 2000; p.698.
2. Richert-Boe KE. Hematologic complications of rheumatic disease. Hematol Oncol Clin North Am 1987; 1:301-320.
3. Means RT Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. Stem Cells 1995; 13:32-37.
4. DeRienzo DP, Saleem A. Anemia of chronic disease: a review of pathogenesis. TexMed 1990; 86:80-83.
5. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. Blood Rev 2002; 16:87-96.
6. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Anemia of chronic disorders and renal disease. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000; p.1465.
7. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. Haematologica 1997; 82:375-381.
8. Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. Oncology (Huntingt) 2002; 16:25-33.
9. Means RT Jr. Clinical application of recombinant erythropoietin in the anemia of chronic disease. Hematol Oncol Clin North Am 1994; 8:933-944.
10. Means RT Jr. Erythropoietin in the treatment of anemia in chronic infections, inflammatory and malignant diseases. Curr Opin Hematol 1995; 2:210-213.
11. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr Hematol Rep 2003; 2:116-121.
12. Krantz SB. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. Am J Med Sci 1994; 307:353-359.
13. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. Semin Hematol 2002; 39:121-127.
14. Ballint GP, Balint PV. Felty's Syndrome. Best Practice Res. Clin. Rheumatology Review 2004 Oct; 18(5)631-645.
15. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. Semin Arthritis Rheum 1991;

- 21:129-142.
16. *Cavil I, et al.* Iron and the anemia of chronic disease. *Curr Med Res Opin* 2006 Apr; 22(4):731-737.
 17. *Chira P, Sandborg CI.* Novel therapies in paediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:579-585.
 18. *Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al.* The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow up study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1513-1520.
 19. *Lehman TJ, Striegel KH, Onel KB.* Thalidomide therapy for recalcitrant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 2002; 140:125-127.
 20. *Ramos-Casols M, et al.* Vasculitis in Systemic lupus Erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine* 2006 Mar; 85(2):95-104.
 21. *Pujol M, Ribera A, Vilardell M, Ordi J, Feliu E.* High incidence of platelet antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Hematol* 1995; 89:137-141.
 22. *Schmugge M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED.* Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003; 143:666-669.
 23. *Seaman DE, Londino AV Jr, Kwok CK, Medsger TA Jr, Manzi S.* Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1995; 96:1040-1045.
 24. *Berude C, Mitchell L, Silverman E, David M, Saint Cyr C, Laxer R, et al.* The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Pediatr Res* 1998; 44:351-356.
 25. *Shergy WJ, Kredich DW, Pisetsky DS.* The relationship of anticardiolipin antibodies to disease manifestations in paediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 5:1389-1394.
 26. *Miller ML.* Clinical aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:423-427.
 27. *Kirel B, Yetgin S, Saatci U, Ozen S, Bakkaloglu A, Besbas N.* Anemia in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15:236-241.
 28. *Fitzsimons EJ, Sturrock RD.* The chronic anemia of rheumatoid arthritis: iron banking or blocking? *Lancet* 2002; 360:1713-1714.
 29. *Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB.* The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19:209-223.
 30. *Bowman SJ.* Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31:251-259.
 31. *Sultan SM, Begum S, Isenberg DA.* Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe hematological problems. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:230-234.
 32. *Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM, et al.* Anemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:217-222.
 33. *Wong SN, Shah V, Dillon MJ.* Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in childhood systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr* 1995; 154:43-45.
 34. *Kelly C, Sykes H.* Rheumatoid arthritis, malignancy and paraproteins. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:657-659.
 35. *Baecklund E, Sundstrom C, Ekbom A, Catrina AI, Biberfeld P, Feltelius N, et al.* Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1543-1550.
 36. *Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekbom A, et al.* Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum* 2003; 48:963-967.
 37. *Papadaki HA, Xylouri I, Katrinakis G, Foudoulakis A, Kritikos HD, Stathopoulos EN, et al.* Non-Hodgkin's lymphoma in patients with systemic lupus erythematosus. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:275-279.
 38. *Tonami H, Matoba M, Kuginuki Y, Yokota H, Higashi K, Yamamoto I, et al.* Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjogren syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27:517-524.