

## Съчетание на ювенилен идиопатичен артрит и конгенитална неутропения – представяне на клиничен случай

Маргарита Ганева

Клиника по Ревматология, кардиология и хематология,  
СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София  
Медицински университет – София

### Резюме

Представя се клиничен случай на момче на 4-годишна възраст с установена диагноза ювенилен идиопатичен артрит на 3-годишна възраст по време на хоспитализация в Клиника по Ревматология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“. В хода на диагностициране на артрит на базата на анамнестични данни за рецидивиращи инфекции и лабораторни данни за неутропения, е проведено генетично изследване, потвърждаващо мутация в ELANE гена c.377C>T (p.Ser126Leu). При детето се провежда едновременно имunosупресивна терапия по отношение на артрит и лечение с гранулоцит-колония стимулиращ фактор във връзка с конгениталната неутропения.

Имунните дефицити все по-често биват асоциирани с автоимунни заболявания. Важна е навременната диагноза и балансът в терапията, състояща се в едновременна имunosупресия и профилактика на инфекции.

**Ключови думи:** ювенилен идиопатичен артрит, конгенитална неутропения

## Combination of juvenile idiopathic arthritis and congenital neutropenia – presentation of a case report

Margarita Ganeva

Clinic of Rheumatology, Cardiology and Hematology,  
Pediatric Hospital “Prof. Ivan Mitev”, Sofia  
Medical University of Sofia

### Abstract

A report of a clinical case of a 4-year-old boy with a diagnosis of juvenile idiopathic arthritis at the age of 3 when he was admitted to Pediatric Rheumatology Department. Based on the history of recurrent infections and laboratory data of neutropenia, a genetic study was performed confirming a mutation in the ELANE gene c.377C>T (p.Ser126Leu). The child is receiving concomitant immunosuppressive therapy for arthritis and treatment with granulocyte colony stimulating factor due to congenital neutropenia.

Immune deficiencies are increasingly associated with autoimmune diseases. Timely diagnosis and balance in therapy, consisting of concomitant immunosuppression and prevention of infections, are important.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis, congenital neutropenia

---

### Кореспонденция:

Д-р Маргарита Ганева, дм  
e-mail: [mganeva@medfac.mu-sofia.bg](mailto:mganeva@medfac.mu-sofia.bg)

### Correspondence:

Dr. Margarita Ganeva, PhD  
e-mail: [mganeva@medfac.mu-sofia.bg](mailto:mganeva@medfac.mu-sofia.bg)

## Въведение

### Клиничен случай

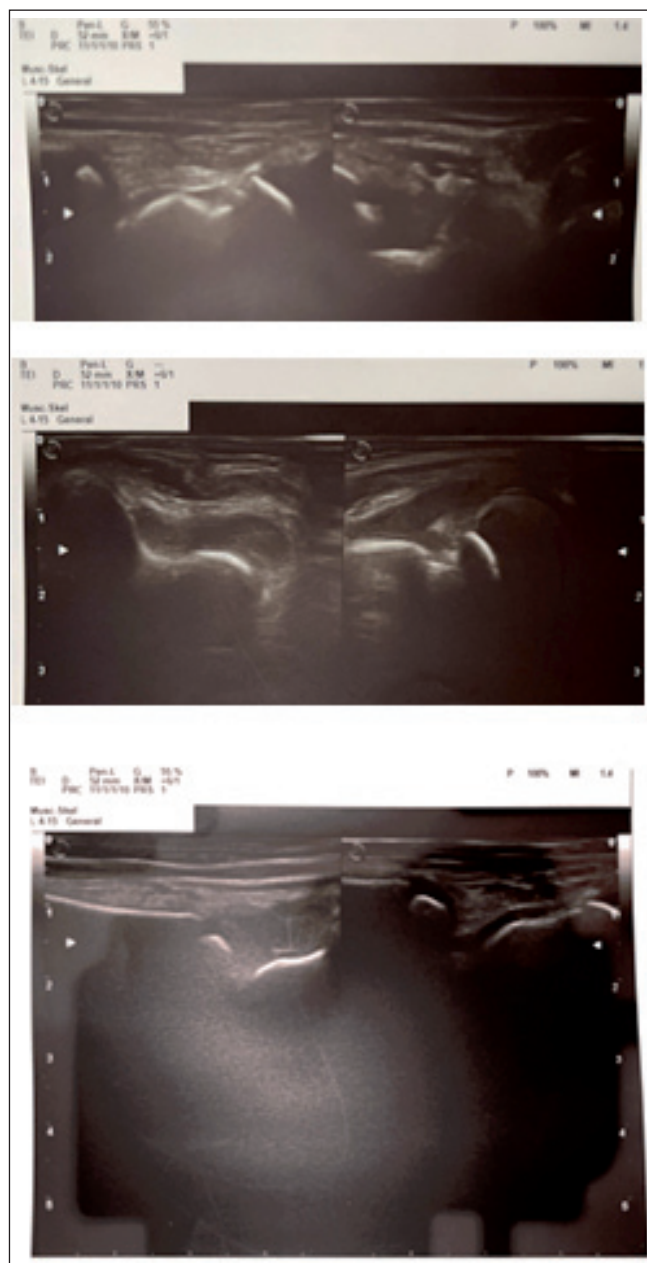
Представя се клиничният случай на момче на 4-годишна възраст, което на 3-годишна възраст беше насочено към детски ревматолог във връзка със ставен синдром, ангажиращ лакетни и лява глезенна става с давност 1 месец. Детето е родено от втора (първа бременност – мъртво раждане в VIII тр.л.) патологично протекла бременност с кръвене в първи триместър и раждане по нормален механизъм с тегло 4200 гр и дължина 52 см. С нормално нервно-психическо развитие.

По време на първата му хоспитализация в Клиника по Ревматология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ в края на месец юни 2021 г. е с тегло 13 kg (17-ти перцентил) и ръст 95 см (49-ти ерцентил). При момчето се установиха анамнестични данни за чести инфекции – рецидивиращи перианални абсцеси, чести афтозни лезии в устната кухина, рецидивиращ диарийен синдром, двукратно остър тубулоинтерстициален нефрит с изолиране на *Escherichia coli*. Обективно е с данни за гингивит и флексионни контрактури в лакетни става и артрит в лакетни, дясна колянна и лява глезенна става, потвърдени и ехографски (Фигура 1).

От проведени изследвания е с възпалителна активност – CRP 66 mg/l, СУЕ 45 мм/ч и анемичен синдром (Табл. 1). Проведена е рентгенография на гръден кош, която е в норма. Не се откриват отклонения от извършената ехокардиография. Изследван е хуморален имунитет и отговор към ваксинация – наличие на антитела срещу тетаничен анатоксин, дифтериен анатоксин, пневмококов полизахарид ИгГ, срещу Хемофилус инфлуенце тип Б. Установен повишен титър на антинуклеарни антитела 1:640. При микробиологично изследване на гърлен секрет – нормална бактериална флора, не се установява и *Candida*. От носен секрет е изолиран *Streptococcus pneumoniae*. По време на хоспитализацията приложен интратрукуларно кортикостероид в лакетни и лява глезенна става и започната терапия с Мегрол 8 mg дневно (0.6 mg/kg) и базисна терапия с Метотрексат 5 mg/седмично (9 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност).

В хода на първия месец от проследяването са регистрирани гранулоцитопения, анемичен синдром и повишени маркери на възпаление – СУЕ и CRP (Таблица 1).

Хоспитализиран повторно в Клиниката по Ревматология в началото на октомври 2021 г. поради задържане на ставния синдром. Във връзка с неповлияване на артритата и невъзможността за прием на Метотрексат заради изява на странични реакции при приема му – гагене и повръщане, се проведе изследвания по протокол за започване на биологично лечение с анти-TNF медикамент. Терапията с Етанерсепт (двукратно седмично субкутанно по 5 mg) беше започната през месец ноември 2021 г. с много добър ефект върху ставния синдром.



Фигура 1. Ставна ехография на глезенни и лакетни става

Поради данните за рецидивиращ долнодиспептичен синдром се изследваха алфа-1-антитрипсин (1.84 g/l) и фекален калпротектин (12.9 mg/kg), които бяха в норма. С цел да се изключи хронична грануломатозна болест се извърши неутрофилен DHR оксигативен възрив тест, чийто резултат беше в норма 93.7% (референтни стойности 90–100%). Във връзка с данните от пълната кръвна картина за персистираща гранулоцитопения и анамнестичните данни за рецидивиращи инфекции, се проведе генетично изследване (панел първични имунни дефицити, INVITAE San Francisco, CA), което потвърди мутация в ELANE гена c.377C>T (p.Ser126Leu). На базата на персистиращата неутропения в рамките на три месеца и резултата от генетичния анализ, се постави диагнозата конгенитална неутропения. След консултация в Клиника по Детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Царица

Таблица 1. Лабораторни показатели при проследяване

Показател (референтни стойности)	30.06.2021 г.	29.07.2021 г.	05.10.2021 г.	17.12.2021 г.	01.04.2022 г.
WBC, $\times 10^9/l$ (4.5-13.5)	4.4	4.7	6.1	8.8	6.3
Lym, $\times 10^9/l$ (1.5-6.8)	2.7	2.9	3.4	6.9	3.2
Gran, $\times 10^9/l$ (1.5-8.5)	0.4	0.5	0.5	1.5	1.6
Mo, $\times 10^9/l$ (0.1-0.8)	1.4	1.3	2.3	0.4	1.5
RBC, $\times 10^6/l$ (3.9-5.1)	4.57	4.95	5.73	4.6	4.31
Hb, g/l	93.0	98.0	126.0	120	114
Hct, % (0.32-0.4)	0.34	0.37	0.46	0.39	0.35
MCV, fL (77-89)	75.5	75.3	81.4	85	82.3
MCH, pg (25-31)	20.4	19.8	22.0	26	26.4
CRP, mg/l (<5)	66.32	55	32.48	30	10
SVE, мм/ч (1-18)	45	59	21		1.9

Йоанна – ИСУЛ”, се започна терапия със субкутанно приложение на гранулоцит-колония стимулиращ фактор с добър ефект върху стойностите на неутрофилите при проследяване (Таблица 1).

### Обсъждане и заключение

Конгениталната неутропения спада към групата на първичните имунни дефицити. Като тежка неутропения се определя състояние с изключително нисък абсолютен неутрофилен брой  $<0.5 \times 10^9/L$  за период от поне 3 месеца, изявяващо се клинично с рецидивиращи животозастрашаващи бактериални инфекции. Честотата на тежката конгенитална неутропения се изчислява на 1-5/1 000 000 [1].

Конгениталната неутропения е заболяване, свързано с арест в матurationта при миелопоезата на ниво промиелоцит. Резултат е от мутации в различни гени. Вариантите или хетерозиготните мутации в ELANE гена, кодиращ неутрофилната еластаза, съставляват около 50% от мутациите, свързани със заболяването. Най-често срещани са мутации с автосомно доминантно унаследяване в ELANE гена и такива с автосомно рецесивно унаследяване

в NAX1 гена, допринасящ за активацията на гранулоцит колония стимулиращ фактор сигналния път [1]. Около половината от описаните до момента случаи са свързани с мутации в ELANE гена [2]. Над 70 са известните до момента мутации в ELANE гена, свързани с тежка конгенитална неутропения. Повечето от мутациите са свързани с промяна в структурата на неутрофилната еластаза, което води до промяна в 3-димензионната му форма. Това от своя страна е свързано с акумулацията му в неутрофилите, което пък уврежда и „убива“ неутрофилите. Конгениталната неутропения се смята за прелевкемично състояние и рискът за развитие на остра миелобластна левкемия е независим от генетичната мутация [3].

Ювенилният идиопатичен артрит (ЮИА) е комплексно възпалително заболяване с мултифакторна имунологична патогенеза и хронично рецидивиращ ход. ЮИА се определя като наличие на артрит в една или повече стави, характеризира се с оток или изразен ставен излив, или наличие на гва или повече от следните симптоми: ограничени движения и/или болка при движение, и/или повишена локална температура в съответната става. Артритът е с неизвестна етиология,

с продължителност над шест седмици, а дебютът му е при лица под 16-годишна възраст.

Въз основа на наблюдаваните в рамките на първите шест месеца клинични и лабораторни показатели е основана и класификацията на ILAR (International League of Associations for Rheumatology) за пограздяване на ЮИА в отделни подформи – системна форма (артрит в една или повече стави, придружен с фебрилитет с характерна температурна крива и продължителност поне две седмици плюс един или повече от следните клинични белези: характерен обрив, генерализирана лимфаденопатия, хепато- или спленомегалия, серозит), олигоартрит (артрит в четири или по-малко от четири стави, в зависимост от броя на засегнатите стави на шестия месец от дебюта се пограздява на персистиращ – броят на засегнатите стави не надхвърля четири след шестия месец – или разширен – броят на засегнатите стави надхвърля четири след шестия месец), полиартрит с положителен ревматоиден фактор, полиартрит с негативен ревматоиден фактор, псориазисен артрит (наличие на артрит и псориазис или наличие на артрит плюс поне два от следните критерии: дактилит, промени по ноктите – вдлъбвания или онихолиза, фамилна обремененост за псориазис при роднина от първа линия), ентезит-свързан артрит (наличие на артрит и ентезит или наличие на артрит или ентезит плюс два или повече от следните критерии: болезненост в сакроилиачните стави и/или болка с възпалителен произход в лумбосакралния отдел, носителство на HLA-B27, фамилна обремененост за HLA-B27 – асоциирани заболявания (анкилозиращ спондилит, ентезит-свързан артрит, сакроилеит при възпалителни чревни заболявания, реактивен артрит, остър преден увеит) при роднина по първа линия, остър преден увеит, дебют на заболяването при момче над 6-годишна възраст), недиференциран артрит [4].

Едновременната поява на автоимунно заболяване и имунен дефицит, считана за парадоксална в миналото, все повече бива разглеждана и дискутирана в последните години. Артритът при първичните имунни дефицити възниква на базата на хетерогенни механизми, включващи имунна дисрегулация на различни лимфоцитни субпопулации [5]. Напоследък все повече сред пациентите с първичен имунен дефицит се описват неинфекциозни усложнения, свързани с имунна дисрегулация и включващи автоимунитет, възпаление, лимфопролиферация или злокачествени заболявания [6].

Скорошна публикация на Fischer et al, представляваща базата данни във Франция, описва всичките регистрирани типове първични имунни дефицити и наблюдаваните автоимунни прояви [7]. Една или повече автоимунни или инфламаторни прояви са наблюдавани сред 26.2% от 2183 пациента с първичен имунен дефицит. Проучването подчертава повишения риск за автоимунна хемолитична

анемия (около 830 пъти), възпалително чревно заболяване (80 пъти) и артрит (40 пъти) при децата с първичен имунен дефицит в сравнение с общата популация.

Автоимунните и ревматологичните заболявания може да са първите симптоми и/или усложнения на първичните имунни дефицити [8]. Пациентите с автоимунитет с изява в ранна възраст, мултисистемна симптоматика, рефрактерен ход и/или рецидивиращи инфекции трябва да бъдат изследвани в посока на първичен имунен дефицит. Подходът в лечението на автоимунните състояния при пациенти с имунен дефицит е комплексен, тъй като изисква баланс между имunosупресия и предразположеност към инфекции.

### Библиография

1. Jia Y, Yue C, Bradford K, et al. Novel ELANE Gene Mutation in a Newborn with Severe Congenital Neutropenia: Case Report and Literature Review. *J Pediatr Genet.* 2020 Sep;9(3):203-206.
2. NIH. National Library of Medicine. ELANE gene. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/elane/>
3. Vandenberghe P, Beel K. Severe congenital neutropenia, a genetically heterogeneous disease group with an increased risk of AML/MDS. *Pediatr Rep.* 2011 Jun 22;3 Suppl 2(Suppl 2):e9.
4. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998 Oct;25(10):1991-4.
5. Wu KY, Purswani P, Ujhazi B, et al. Arthritis in Two Patients with Partial Recombination Activating Gene Deficiency. *Front Pediatr.* 2019 Jul 5;7:235.
6. Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr.* 2019 Dec;31(6):851-862.
7. Fischer A, Provot J, Jais JP, et al; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Nov;140(5):1388-1393.e8.
8. Kitcharoensakkul M, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune manifestations in primary immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019 Dec;19(6):545-552.