

Pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni

Sammendrag

Bakgrunn. Hensikten med denne studien var å kartlegge kliniske karakteristika hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni.

Materiale og metode. Materialet er samlet over en tiårsperiode og fra 1997 registrert i det norske forskningsregisteret for primær immunsvikt. Journalene til samtlige pasienter med diagnosen nøytropeni ble gjennomgått, og utvalgte opplysninger ble registrert i en separat database.

Resultater og fortolkning. 43 pasienter var registrert. Fordelingen mellom de ulike diagnosegruppene var alvorlig medfødt nøytropeni (fire pasienter), syklisk nøytropeni (åtte pasienter), idiopatisk nøytropeni (13 pasienter), auto- og alloimmun nøytropeni (13 pasienter) og forbigående nøytropeni (fem pasienter). Det var 24 kvinner og 19 menn, 20 barn og 23 voksne. Residiverende øvre luftveisinfectionsjoner (otitis media) var typiske kliniske manifestasjoner i alle diagnosegruppene. Pasientene med alvorlig medfødt nøytropeni og syklisk nøytropeni hadde store plager med aftøs stomatitt, gingivitt og periodontitt.

18 pasienter er behandlet med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF). Alle med god effekt, men behandlingen måtte avbrytes hos en pasient på grunn av bivirkninger. En pasient med alvorlig medfødt nøytropeni utviklet akutt lymfatisk leukemi under G-CSF-behandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Hilde Fiskvik Amundsen

Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
0316 Oslo

Asbjørg Stray-Pedersen

Seksjon for pediatrik immunologi
og infeksjonsmedisin
Barneklubben

Geir E. Tjønnfjord

Seksjon for blodsykdommer
Medisinsk avdeling

Tore G. Abrahamsen

tore.abrahamsen@rikshospitalet.no
Seksjon for pediatrik immunologi
og infeksjonsmedisin
Barneklubben
0027 Rikshospitalet

Alvorlig kronisk nøytropeni omfatter en heterogen gruppe tilstander karakterisert av at antall nøytrofile granulocytter er $< 0,5 \cdot 10^9/l$ i mer enn tre måneder. Årsaken kan være økt destruksjon, nedsatt produksjon eller en defekt i differensieringen av cellene. Hyppige, alvorlige og/eller langvarige infeksjoner indikerer et lavt granulocytaltall. Ved alvorlig nøytropeni kan de vanlige tegnene og symptomene på infeksjon være mindre fremtredende, og feber er ofte eneste kliniske tegn.

Materiale og metode

Materialet er samlet over en tiårsperiode og fra 1997 registrert i det norske forskningsregisteret for primær immunsvikt (1). Journalene til pasienter med diagnosen nøytropeni ble gjennomgått, og utvalgte opplysninger ble registrert i en separat database (Access 97). Statistiske analyser er gjort med statistikkprogrammet SPSS for Windows. Alle data ble anonymisert i henhold til krav fra Datatilsynet. For de pasienter som ikke var behandlet ved Rikshospitalet, ble behandlende sykehus/egen lege kontaktet per brev og telefon. Alle registrerte pasienter er diagnostisert i henhold til retningslinjer utarbeidet av det internasjonale registeret for alvorlig kronisk nøytropeni (Severe Chronic Neutropenia International Registry – SCNIR).

Pasientopplysninger ble innsamlet med utgangspunkt i et registreringsskjema utarbeidet av SCNIR. Dette inkluderte infeksjonshistorie, blodprøveanalyser, beinmargsmorfologi, behandling og behandlingsresultater, tilleggsdiagnoser, familieanamnese, høyde og vekt og pubertetsutvikling.

Fakta

Diagnostiske kriterier

Alvorlig medfødt nøytropeni

- Nøytropeni til stede ved fødselen
- Antall nøytrofile granulocytter må være $< 0,5 \cdot 10^9/l$ i minst tre prøver tatt over tre måneder
- Myelopoese må vise modningsblokk på promyelocyt/ myelocyttnivå

Syklisk nøytropeni

- Syklisk variasjon i antall nøytrofile granulocytter må påvises ved å ta blodprøver tre ganger per uke i seks uker
- Antall nøytrofile granulocytter må være $< 0,2 \cdot 10^9/l$ i minst tre prøver tatt over tre måneder
- Ingen krav til beinmargsmorfologi, som kan vise modningsblokk ved samtidig lave granulocytaltall

Idiopatisk nøytropeni

- Antall nøytrofile granulocytter må være $< 0,5 \cdot 10^9/l$ i minst tre prøver tatt over tre måneder
- Ingen krav til beinmargsmorfologi

Autoimmun nøytropeni

- Påvisning av granulocyttspesifikke autoantistoffer

Alloimmun nøytropeni

- Påvisning av alloantistoffer mot nøytrofile granulocytter i maternelt blod

Resultater

Alvorlig medfødt nøytropeni

Antall pasienter, alders- og kjønnsfordeling fremgår av tabell 1. Alle pasientene fikk diagnosen innen åtte måneder etter fødselen. To pasienter var far og sønn. Cytokinbehandling med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) var ikke tilgjengelig da faren ble født, og han døde 30 år gammel uten å ha fått slik behandling. Denne pasienten utviklet alvorlige periodontale forandringer og måtte 14 år gammel ekstrahere alle tennene på grunn av dette (fig 1). De tre pasientene som fikk G-CSF-behandling, responderte

godt. Antall nøytrofile granulocytter før og etter G-CSF-behandling fremgår av tabell 2. Det var stor spredning i absolutt nøytrofil tall hos samme pasient før og under behandling (tab 1). Gjennomsnittlig behandlingstid var 82 måneder (spredning 37–122 md.). G-CSF ble administrert ved daglig subkutan injeksjon, median dose var 6,0 µg/kg/d (spredning 5,0–8,0 µg/kg/d).

Monocytose ($> 0,6 \cdot 10^9/l$) ble påvist hos alle pasientene både før og under behandling. Median før behandling var $1,5 \cdot 10^9/l$ (spredning $0,1-8,4 \cdot 10^9/l$). Eosinofili ($> 0,45 \cdot 10^9/l$) ble også påvist hos samtlige. Medianverdi før behandling var $0,7 \cdot 10^9/l$ (spredning $0,1-4,3 \cdot 10^9/l$). Verdiene økte noe under G-CSF-behandling. Hos samtlige pasienter er det i beinmargspirat påvist modningsblokk på promyelocyt-/myelocyttnivå i granulocyttrækken og eosinofili.

Alle pasientene hadde navleinfeksjon i første leveuke. Senere dominerte infeksjoner i hud (furunkulose, abscesser), øvre luftveier (residiverende otitter) og munnslimhinner (aftøs stomatitt). Alvorlige infeksjoner har inkludert mastoiditt, bakteriell trakeitt og sepsisepisodes uten kjent fokus. Alle pasientene var plaget med perianale sår, jentene også med hudinfeksjoner og sår i vulva.

Årlig cytogenetisk undersøkelse av beinmargspirat var negativ hos alle, men en pasient utviklet akutt lymfatisk leukemi etter 43 måneder med G-CSF-behandling. Bivirkninger i forbindelse med oppstart av behandling var forbigående splenomegali hos en pasient og hepatosplenomegali hos en annen. Måling av beintetthet er utført hos to av pasientene under behandling, og osteopeni uten kliniske symptomer ble påvist hos én.

Etter behandlingsstart ble infeksjonstendensen dramatisk redusert. Enkelte after og hudinfeksjoner forekom likevel under behandling. Barna går på vanlig skole eller barnehage, og foreldrene kan fortelle at de ikke er mer syke enn jevnaldrende.

Syklisk nøytropeni

Tabell 1 viser antall pasienter, kjønns- og aldersfordeling. Antall nøytrofile granulocyt-



Figur 1 Pasient med alvorlig medfødt nøytropeni. Tannstatus ved fire års alder: Sterkt kariesdestruerte melketenner, hissig gingivitt og tidlig tannskifte



Figur 2 Perianale after hos pasient med idiopatisk nøytropeni

ter før og under G-CSF-behandling fremgår av tabell 2, og viser at samtlige responderte på behandling. Granulocytallet fortsatte å variere under behandlingen. Monocytose og eosinofili ble ikke registrert hos noen.

To pasienter er far og sønn, og to mor og sønn. Blant de øvrige pasientene var det ingen familiemedlemmer med nøytropeni.

Alle pasientene hadde residiverende aftøs stomatitt. En av pasientene fikk alle tenner ekstrahert 17 år gammel på grunn av uttalt periodontitt. Ytterligere to pasienter utviklet periodontitt i ung alder. Kliniske symptomer var ellers infeksjoner i hud og øvre luftveier (tonsillitt, otitt, sinusitt). To pasienter rapporterte om opptil fire antibiotikakurer i løpet av ett år pga. røntgenologisk påviste pneu-

monier. En pasient hadde en episode med bakteriell trakeitt. To pasienter opplevde i barne-/ungdomsalderen at de regelmessig hver tredje uke fikk feber og magesmerter med løs avføring og after.

Fire pasienter ble behandlet med G-CSF, median dose var 1,7 µg/kg/d (spredning 0,6–3,0 µg/kg/d). Gjennomsnittlig behandlingstid var 37 måneder (spredning 32–46 md.). Administrasjonsformen var subkutan injeksjon, med en frekvens på 2–3 ganger per uke. Modningsblokk i beinmargen på promyelocyt-/myelocyttnivå ble påvist hos om lag halvparten av pasientene. Cytogenetisk undersøkelse utført hos alle behandlede viste normal karyotype.

Ved behandlingsstart opplevde pasientene en betydelig klinisk bedring, selv om enkeltepisoder med after også forekom under behandling.

Idiopatisk nøytropeni

Tabell 2 viser at nesten alle registrerte pasienter var kvinner, og at de fikk stilt diagnosen først i voksenalder.

Fire pasienter viste klare sykliske variasjoner i antall nøytrofile granulocytter, men sykdommen måtte likevel klassifiseres som idiopatisk nøytropeni fordi laveste granulocytantall var over $0,2 \cdot 10^9/l$. Hos to av disse ble det ved beinmargundersøkelse påvist modningsblokk i granulopoesen. Før G-CSF-behandling hadde en av jentene i denne gruppen over 70 dagers fravær i løpet av et skoleår på grunn av perianale (fig 2)/genitale sår som gjorde det umulig å sitte. Hun var også svært plaget med after. Typiske kliniske manifestasjoner hos de øvrige pasientene var luftveisinfeksjoner. De hadde opptil tre pneumonier i løpet av en vinter. En pasient har hatt meningitt, og en utviklet kronisk nyresvikt (postinfeksjons nefritt). Han er nå nyretransplantert.

Åtte pasienter ble behandlet med G-CSF, administrert ved subkutan injeksjon 2–3 ganger per uke. Median dose var 2,1 µg/kg/d (spredning 0,5–8,9 µg/kg/d). Alle pasientene fikk forut for behandlingsstart utført karyotyping, med normalt resultat. Beintetthet målt hos fem av pasientene var normal. Hos en pa-

Tabell 1 Pasienter med nøytropeni

Nøytropendiagnose	Antall	Døde	Barnealder (< 16 år ved diagnose)	Kjønnsfordeling		G-CSF	Orale lesjoner ¹	Otitter ²	Pasienter med		
				Kvinner	Menn				øredren	Mastoiditt	Beinmargsblokk
Alvorlig medfødt	4	1	4	2	2	4 ³	4	3	2	1	4
Syklisk	8	0	3	5	3	4	7	4	0	0	4
Idiopatisk	13	1	2	11	2	8	5	2	0	0	2
Autoimmun	12	0	10	5	7	1	2	9	4	2	1
Alloimmun	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Forbigående	5	0	5	1	4	1 ⁴	0	1	1	0	0
Totalt	43	2	15	24	19	18	19	19	7	3	11

¹ Residiverende orale manifestasjoner som aftøs stomatitt, gingivitt og periodontitt

² Residiverende otitter definert som ≥ 5 otitter per år

³ En av disse er behandlet kun forbigående (14 dager) i voksenalder

⁴ Behandlet med granulocyttkolonistimulerende faktor forbigående under infeksjon

sient ble behandling stoppet på grunn av bivirkninger.

Samtlige pasienter som behandles kan fortelle om redusert infeksjonstendens og økt overskudd til daglige aktiviteter.

Auto- og alloimmun nøytropeni

Tabell 2 viser antall pasienter med autoimmun nøytropeni. Langt de fleste var barn. Antistoffer mot nøytrofile granulocytter ble påvist hos alle. Median alder ved diagnose var åtte måneder (spredning 2–45 md.). Median varighet av nøytropenien var 1,5 år (spredning 3–43 md.). Laveste registrerte verdi av nøytrofile granulocytter hadde samlet en median på $0,2 \cdot 10^9/l$ (spredning $0,0-0,6 \cdot 10^9/l$). Hos flere av pasientene kunne det dokumenteres en forbigående økning i antall nøytrofile granulocytter under infeksjon.

Klinisk presenterte pasientene seg med residiverende øvre luftveisinfeksjoner, spesielt otitter (tab 1), av og til komplisert med mastoiditt. Enkelte nedre luftveisinfeksjoner forekom også.

To pasienter fikk sykdommen i voksen alder. Den ene har i tillegg autoantistoffmediert trombocytopeni, den andre har Sjögrens syndrom. Autoantistoffer mot trombocytter ble også påvist hos ett av barna, men hun hadde ingen trombocytopeni. Beinmargsmorfologi og karyotyping var normale hos de to voksne pasientene. En av dem behandles med G-CSF.

Vi registrerte også en pasient med alloimmun nøytropeni. Test for granulocyttautoantistoffer var negativ, men i mors serum ble det påvist alloantistoffer mot pasientens granulocytter. Dette barnet ble sepsisbehandlet to ganger første levemåned.

Forbigående nøytropeni

Det ble registrert fem pasienter med forbigående nøytropeni, og autoantistoffer ble ikke påvist hos disse. Alle ble testet kun én gang. Medikament- og virusindusert nøytropeni ble utelukket. Klinisk var disse fem lik pasientene med autoimmun nøytropeni. Ett av barna ble forbigående G-CSF-behandlet under en alvorlig infeksjon.

Diskusjon

Før G-CSF-behandling ble tilgjengelig, døde 42 % av pasientene med alvorlig medfødt nøytropeni ved en gjennomsnittlig alder på to år (2). Etter 12 år i klinisk bruk er det klart at over 90 % av pasientene med alvorlig kronisk nøytropeni responderer på G-CSF-behandling. Økt livskvalitet, med færre infeksjoner, betydelig mindre plager fra munnhulen, redusert antibiotikabruk og sykehusinnleggelse og ikke minst økt overlevelse er blant gevinstene av behandlingen (3–5), også for pasientene i vårt materiale.

Behandlingsmål var absolutt granulocytntall mellom $1,0 \cdot 10^9/l$ og $5,0 \cdot 10^9/l$ (SCNIR-retningslinjer), og ble nådd hos alle. Den store spredningen som observeres

Tabell 2 Antall nøytrofile granulocytter før og under behandling med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF)

Nøytropeni Diagnose	Før G-CSF-behandling ANG ¹ · 10 ⁹ /l Median (spredning)	Under G-CSF-behandling ANG ¹ · 10 ⁹ /l Median (spredning)
Alvorlig medfødt	0,36 (0–3,7)	2,5 (0–13)
Syklisk	0,63 (0–13)	3,2 (0,2–49)
Idiopatisk	0,36 (0–2,2)	2,5 (0–31)
Autoimmun	0,32 (0–0,7)	1,3 (0,5–30)
Totalt	0,54 (0–13)	2,6 (0–49)

¹ Antall nøytrofile granulocytter

i absolutt granulocytntall, indikerer at pasientene med alvorlig medfødt og syklisk nøytropeni utviser syklisk variasjon både før og etter behandling, men med høyere amplitude og lavere varighet av nøytropeniperiodene under behandling (tab 2). Dette er i tråd med observasjoner i internasjonale undersøkelser (6). G-CSF-dosen for de ulike diagnosegruppene samsvarer godt med tall fra det internasjonale registeret (7).

Akutte bivirkninger ved behandlingen er oftest ufarlige og forbigående (5). Vi har bare måttet avbryte behandlingen hos én pasient på grunn av akutte bivirkninger. Vi fant forbigående splenomegali hos en pasient og hepatosplenomegali hos en annen under G-CSF-behandling, begge hadde alvorlig medfødt nøytropeni. Tall fra SCNIR viser at 38 % av slike pasienter hadde splenomegali etter ett års behandling med G-CSF.

Blant pasienter med alvorlig medfødt nøytropeni registrert hos SCNIR har om lag 9 % utviklet akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom. I vårt materiale utviklet en pasient med alvorlig medfødt nøytropeni akutt lymfatisk leukemi etter 43 måneder med G-CSF-behandling (8). Dette er så vidt vi vet den eneste pasienten som har utviklet akutt lymfatisk leukemi sekundært til alvorlig medfødt nøytropeni.

Alvorlig medfødt nøytropeni er beskrevet med både autosomt recessiv og dominant arvegang så vel som med spontant oppstått (9). To pasienter med alvorlig medfødt nøytropeni var far og sønn, noe som kan tyde på en autosomt dominant arvegang hos disse pasientene. Når det gjelder syklisk nøytropeni, er om lag en tredel av tilfellene beskrevet som autosomt dominante. Øvrige er spontant oppståtte med symptomdebut enten i barnealder eller voksen alder (6). I vårt materiale var to pasienter far og sønn og to mor og sønn, noe som indikerer autosomt dominant arvegang.

Infeksjonspanoramaet til pasientene i vårt materiale samsvarer godt med det som er beskrevet som vanlig forekommende infeksjoner i andre studier (6, 7, 9).

I internasjonale studier har opptil 89 % av barna med autoimmun nøytropeni fått profylaktisk antibiotika på grunn av residiverende infeksjoner, hovedsakelig otitt (10).

Også hos pasientene i vårt materiale er otitt det mest fremtredende kliniske symptom, derimot har ingen fått profylaktisk antibiotikabehandling.

Vårt materiale bygger på det norske forskningsregisteret for primær immunsvikt (1), en database basert på datainnsamling ved hjelp av spørreskjema. Undersøkelser av denne typen har visse svakheter og begrensninger, som gjør at vi ikke kan konkludere noe sikkert om forekomsten av alvorlig kronisk nøytropeni i Norge. Det er derfor grunn til å tro at flere av diagnosene kan være underrepresentert i vårt materiale.

Litteratur

- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20: 477–85.
- Hammond WP, Price TH, Souza LM, Dale D. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1989; 320: 1306–11.
- Bonilla MA, Gillio AP, Ruggeiro M, Kernan NA, Brochstein JA, Abboud M et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1574–80.
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. I: Handin RI, Stossel TP, Lux SE, red. *Blood: principles and practice of hematology*. Philadelphia, PA: Lippincott, 1995: 227–91.
- Freedman MH. Safety of long-term administration of granulocyte colony-stimulating factor for severe chronic neutropenia. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 217–24.
- Dale DC, Hammond WP. Cyclic neutropenia: a clinical review. *Blood Rev* 1988; 2: 178–85.
- Zeidler C, Boxer L, Dale D, Freedman MH, Kinsey S, Welte K. Management of Kostmann Syndrome in the G-CS era. *Br J Haematol* 2000; 109: 1919–22.
- Germeshausen M, Ballmaier M, Schulze H, Welte K, Flohr T, Beiske K et al. Granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in a patient with acute lymphoblastic leukemia secondary to severe congenital neutropenia. *Blood* 2001; 97: 829–30.
- Welte K, Boxer LA. Severe chronic neutropenia: pathophysiology and therapy. *Semin Hematol* 1997; 34: 267–78.
- Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998; 91: 181–6.