

Kronisk nøytropeni – inndeling og behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Ved alvorlig kronisk nøytropeni er det en reduksjon i antall sirkulerende nøytrofile granulocytter på $< 0,5 \cdot 10^9/l$ i mer enn tre måneder. Diagnosen er en samlebetegnelse som benyttes når nøytropenien er det primære problemet og det ikke foreligger andre hematologiske eller medfødte abnormaliteter.

Materiale og metode. Denne artikkelen gir en oversikt over de ulike typene alvorlig kronisk nøytropeni. Den er basert på relevant litteratur og egne erfaringer.

Resultater. Symptombilder og alvorlighetsgrad varierer mellom ulike subtyper av nøytropeni og fra pasient til pasient med samme diagnose. Residiverende øvre luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner, feberepisoder uten kjent årsak, gingivitt og after kan indikere alvorlig kronisk nøytropeni. For å stille diagnosen må blodbildet følges over tid. Beinmargspirat utføres hos utvalgte pasienter. Infeksjons- og familieanamnese er viktig. Testing for autoantistoffer mot nøytrofile granulocytter bør utføres. Autoimmun nøytropeni er særlig hyppig hos barn.

Behandling med granulocyttkoloni-stimulerende faktor (G-CSF) har gitt økt livskvalitet og betydelig reduksjon i antall infeksjoner og antibiotikabruk hos denne pasientgruppen.

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

Nøytrofile granulocytter utgjør normalt 50–70 % av sirkulerende leukocytter. Infeksjon er hovedproblemet knyttet til både de akutte (for eksempel medikamentindusert nøytropeni) og de kroniske nøytropeniene. Vanligvis er det et nært forhold mellom antall nøytrofile granulocytter og grad av infeksjonstendens, og ubehandlet er det ved alvorlig nøytropeni en betydelig mortalitet. I tillegg vil vanlige tegn og symptomer på infeksjon være mindre fremtredende, og feber er ofte eneste kliniske tegn.

Alvorlig kronisk nøytropeni inkluderer en heterogen gruppe tilstander karakterisert av at antall granulocytter er $< 0,5 \cdot 10^9/l$, i mer enn tre måneder. Ved moderat nøytropeni er granulocytallet $0,5–1,0 \cdot 10^9/l$ og ved mild $1,0–1,5 \cdot 10^9/l$. En rekke hematologiske, immunologiske, metabolske og infeksjose sykdommer kan forårsake kronisk nøytropeni (ramme 1), men prinsipielt kan vi si at tre mekanismer kan ligge til grunn: økt destruksjon, nedsatt produksjon eller en defekt i differensieringen av cellene.

Internasjonalt samarbeid er spesielt viktig ved sjeldne sykdommer og syndromer. I hvert land er det få pasienter, men sammen er det mulig å danne seg et mer komplett bilde av blant annet hvordan sykdommen presenterer seg, klinisk forløp, resultatet av behandling og sikkerhetsaspekter ved langtidsbehandling. I 1994 ble det opprettet et internasjonalt register for pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (Severe Chronic Neutropenia International Registry, SCNIR). SCNIR har per mai 2002 registrert opplysninger om 969 pasienter; 473 med alvorlig medfødt nøytro-



Fakta

Kronisk alvorlig nøytropeni

- Ved kronisk alvorlig nøytropeni er antall nøytrofile granulocytter $< 0,5 \cdot 10^9/l$ i mer enn tre måneder
- Ved syklisk nøytropeni varierer antall nøytrofile granulocytter mellom normale verdier og null, nøytropeniperiodene gjentar seg vanligvis med 21 dagers intervaller
- Forbigående autoimmun nøytropeni er den vanligste årsak til alvorlig kronisk nøytropeni hos barn.
- De vanligste kliniske manifestasjonene er infeksjoner i øvre luftveier og hud, samt after og gingivitt

peni, 174 med syklisk nøytropeni og 322 med idiopatisk nøytropeni (1).

Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over inndeling, diagnostikk, klinisk presentasjon og behandling ved ulike typer alvorlig kronisk nøytropeni.

Ulike typer kronisk nøytropeni

Alvorlig medfødt nøytropeni

Alvorlig medfødt nøytropeni kan forekomme som et eget sykdomsbilde eller som delphenomen ved ulike syndromer. I 1956 beskrev den svenske legen Rolf Kostmann (2, 3) en familie med alvorlig medfødt nøytropeni (nøytrofile granulocytter $< 0,2 \cdot 10^9/l$) uten andre hematologiske eller medfødte abnormaliteter. Arvegangen var autosomalt recessiv. Kostmanns syndrom inkluderes i dag i diagnosegruppen alvorlig medfødt nøytropeni sammen med liknende tilstander uten klart arvemønster.

Estimert forekomst er 1–2 tilfeller per million innbyggere, med lik kjønnsfordeling (4, 5). Det foreligger en defekt i differensieringen av granulocytene. Genetiske defekter er ennå ikke sikkert identifisert, men mutasjoner i genet for nøytrofil elastase (ELA2-genet) kan være en mulig årsak til både alvorlig medfødt nøytropeni og syklisk nøytropeni (6).

For at man skal kunne stille diagnosen må antall nøytrofile granulocytter være under $0,5 \cdot 10^9/l$ i minst tre prøver tatt over tre måneder, og beinmargspirat må vise et mod-

ningsblokk på nivået mellom promyelocyt og myelocyt. Eosinofili, både i blod og beinmarg, sees hyppig, og i tillegg kan pasientene ha lett anemi, monocytose og hypergammaglobulinemi (4, 5).

Nøytropeni er til stede ved fødselen, og omfalitt første i leveuke er ofte første manifestasjon. Senere vil hudinfeksjoner som furunkulose, kutan cellulitt og overflatiske og dype abcesser være fremtredende. Orale manifestasjoner som aftøs stomatitt, gingivitt og periodontitt er ofte et stort problem. Store kariesangrep og tap av permanente tenner er heller ikke uvanlig hos ubehandlede pasienter. Luftveisinfeksjoner, inklusive otitt, er hyppig forekommende. Perianale aftelikkende lesjoner er også vanlig. Før behandling med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) ble tilgjengelig, var prognosen dårlig for disse pasientene, og de fleste døde av infeksjoner i første leveår.

Nøytropeni

ved andre medfødte sykdommer

Det er mange medfødte sykdommer som er assosiert med nøytropeni. Schwachman-Diamonds syndrom er en autosomt recessiv arvelig sykdom med multisystemabnormaliteter i tillegg til nøytropenien, så som eksokrin pancreasinsuffisiens, ekstrem veksthemming og skjelettabnormaliteter. Svettetest er normal (7).

Glykogen lagringssykdom 1b er en sjelden metabolsk sykdom, hvor metabolismen av glukose-6-fosfatase er affisert og akkumulasjon av glykogen finner sted i lever, milt og annet vev. Pasientene har hepatosplenomegali, dårlig trivsel/vekst, forstørrede nyrer og hypoglykemi (7).

X-bundet hyper-IgM-syndrom skyldes defekt CD40-ligand på T-lymfocytene. Pasientene mangler evne til å snu fra IgM- til IgG-produksjon. De er utsatt for bakterielle, virale og parasittære infeksjoner. Nøytropeni er vanlig, uten at årsaken er klarlagt (7).

Ved myelokateksi (8) er det akselerert apoptose av granulocytene, hypercellulær beinmarg og hypersegmenterte myeloide celler. Protoonkogenet bcl-x uttrykkes ikke som normalt i myeloide forstadier. Ved myelokateksi sees alltid alvorlig nøytropeni.

Syklisk nøytropeni

Ved denne typen nøytropeni varierer antall nøytrofile granulocytter i blodet mellom null (dvs. $< 0,2 \cdot 10^9/l$) og normale eller nesten normale verdier. Periodene med alvorlig nøytropeni gjentar seg, vanligvis med omtrent 21 dagers intervall, og kan vare fra noen få dager opptil en uke.

Nedsatt allmenntilstand med feber og slapphet, samt aftøs stomatitt, er de vanligste kliniske symptomene og er knyttet til nøytropeniperiodene. Både symptombilde og alvorlighetsgrad varierer, fra nærmest asymptomatiske pasienter til pasienter med gjentatte, livstruende infeksjoner. De mest vanlige konsekvensene av syklisk nøytropeni er

Ramme 1

Årsaker til kronisk nøytropeni

Hematologiske

Alvorlig medfødt nøytropeni (Kostmanns syndrom)
Syklisk nøytropeni
Idiopatisk nøytropeni
Schwachman-Diamonds syndrom
Myelokateksi
Myelodysplastisk syndrom
Aplastisk anemi

Immunologiske/inflammatoriske

T- og NK-celleproliferasjon med store, granulerte lymfocytter
Alvorlig kombinert immunsvikt
Hyper-IgM-syndrom
Autoimmun nøytropeni
Alloimmun nøytropeni

Metabolske

Glykogen lagringssykdom type 1B
Vitamin B₁₂-mangel, folatmangel
Transkobalaminmangel
Gauchers sykdom

Annet

Sekvele etter stråling
Cytostatika
Toksiner/kjemikalier
Medikamenter

alvorlig periodontitt, residiverende aftøs stomatitt og smertefulle ulcerasjoner i colon, rectum og anus.

Estimert forekomst er 0,5–1 tilfeller per million innbyggere (9), med lik kjønnsfordeling. Om lag en tredel av pasientene har en familieanamnese som indikerer autosomt dominant arvegang (9).

For å stille diagnosen må den sykliske variasjonen i antall nøytrofile granulocytter påvises. Dette gjøres ved å ta blodprøver tre ganger i uken i seks uker. Antall nøytrofile granulocytter må i tillegg være under $0,2 \cdot 10^9/l$ i minst tre prøver over en periode på minst tre måneder. Beinmargen utviser også sykliske variasjoner, fra normalt utseende granulopoese til alvorlig modningsblokk (9). Det er ikke nødvendig å påvise modningsblokk i granulocyttekken i beinmargen for å stille diagnosen.

Syklisk nøytropeni er blitt kalt syklisk hematopoese, fordi det kan observeres sykliske variasjoner også av antall trombocytter og erytrocytter (10). Disse cellene har lengre levetid i blod enn nøytrofile granulocytter, og svingningene blir derfor ikke så tydelige.

Med økende alder opplever enkelte pasienter færre symptomer til tross for de samme nøytropeniperiodene, mens andre utvikler en kronisk nøytropeni uten sykliske variasjoner (9, 11).

Idiopatisk nøytropeni

Hos både barn og voksne med tidligere normale blodprøver kan alvorlig nøytropeni oppstå. Dersom det ikke foreligger noen annen kjent sykdom, og andre hematologiske parametere er normale, kalles det idiopatisk nøytropeni.

Dette er altså en samlebetegnelse for nøytropeni der etiologien er ukjent. Estimert frekvens er to til fire tilfeller per million innbyggere (5), med markert kvinnelig overvekt. Antallet nøytrofile granulocytter må være under $0,5 \cdot 10^9/l$ i minst tre prøver tatt i tre ulike måneder for at diagnosen skal kunne stilles. Det er ingen krav til beinmargsmorfologien.

Man ser sjelden alvorlige infeksjoner blant pasientene i denne gruppen, hvor residiverende feber, aftøs stomatitt og bakterielle infeksjoner, spesielt i luftveier og hud, dominerer.

Autoimmun nøytropeni

Primær autoimmun nøytropeni skyldes økt destruksjon av nøytrofile granulocytter som følge av autoantistoffer. Etiologien er ukjent, men flere studier har antydning en sammenheng med parvovirus B19-infeksjon (12). Estimert forekomst er 1 : 100 000. Diagnosen stilles ved påvisning av granulocyttspesifikke antistoffer. Beinmargen vil vanligvis være fra normo- til hypercellulær (13), men denne undersøkelsen er ikke nødvendig hvis autoantistoffer er påvist. Primær autoimmun nøytropeni hos barn er vanligvis ikke assosiert med andre autoimmune sykdommer som revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus og antistoffmediert trombocytopeni, slik man kan se hos voksne. Primær autoimmun nøytropeni forekommer i hele barnealderen. Tilstanden sees hyppigst i de to første leveårene, og spontan remisjon etter ca. 1–2 år er regelen (13).

Ved infeksjon mobiliseres granulocytter fra beinmargen slik at sykdommen sjelden blir alvorlig. Derfor er rask bruk av antibiotika ved infeksjoner ofte tilstrekkelig behandling. Behandling med G-CSF kan begrenses til pasienter med alvorlige infeksjoner eller forut for kirurgiske inngrep.

Alloimmun nøytropeni

Neonatal alloimmun nøytropeni skyldes placentært overførte IgG-antistoffer mot nøytrofile granulocytter. Insidensen er anslått å være 1 : 2 000, dette vil tilsvare om lag 30 barn i Norge årlig. Diagnosen stilles ved å påvise alloantistoffer mot nøytrofile granulocytter i maternelt blod. Navle- og hudinfeksjoner er vanlige kliniske tegn. Alvorlige infeksjoner som meningitt, pneumoni og sepsis sees hos om lag 20 % av barna.

Denne formen for nøytropeni er forbigående, og normaliseringen av granulocytaltal skjer vanligvis i løpet av de første seks levmåneder. Antibiotika ved infeksjoner er vanligvis tilstrekkelig, slik at behandling med

G-CSF forbeholdes pasienter med alvorlige infeksjoner eller ved behov for kirurgi.

Behandling og oppfølging ved alvorlig nøytropeni

For pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni fører behandling med G-CSF til en signifikant økning i antall nøytrofile granulocytter, betydelig reduksjon i antall infeksjoner og antibiotikabruk og dermed til økt livskvalitet (5, 14). G-CSF er et cytokin som bindes til nøytrofile progenitorceller og stimulerer disse til vekst og differensiering, samt at det regulerer frisetting av nøytrofile granulocytter fra beinmarg. Ved kronisk alvorlig nøytropeni er det normal serumkonsentrasjon og biologisk aktivitet av endogen G-CSF. Av ukjent årsak gir ikke dette normal effekt, og farmakologiske nivåer kreves. Det er betydelige forskjeller i den dose granulocytstkolonistimulerende faktor som er nødvendig for å oppnå behandlingsmålet ($1,0-5,0 \cdot 10^9/l$ nøytrofile granulocytter), både mellom ulike pasienter med samme diagnose og mellom de ulike nøytropendiagnosene. Pasienter med alvorlig medfødt nøytropeni trenger ofte høyere dose og hyppigere injeksjonsfrekvens enn pasienter med syklig og idiopatisk nøytropeni (4, 5). Administrasjonsformen er subkutan injeksjon.

Behandlingen styres etter kliniske funn og ikke etter antall granulocytter, med lavest mulig dose. Mer enn 90 % av pasientene responderer på behandlingen (4). Det er ikke registrert noen svekket respons på behandlingen over tid. Oppstart av behandling med G-CSF er en spesialistoppgave. Granulocyttnivået kan variere mye også under behandlingen, og justeringer i dose bør derfor ikke gjøres på grunnlag av én enkelt blodprøve.

Akutte bivirkninger som muskel- og skjelettsmerter og tretthet er oftest forbigående. Det er ikke uvanlig å finne splenomegali hos ubehandlede. Den kan øke ved oppstart med G-CSF (14). Utvikling av myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi er velkjent ved flere arvelige beinmargssviktsyndromer (15). Slike komplikasjoner var kjent også hos pasienter med alvorlig medfødt nøytropeni, men frekvensen var ukjent (16, 17) fordi de døde tidlig av alvorlige infeksjoner (2, 3). Blant over 950 pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni registrert i det internasjonale registeret har 53 utviklet akutt myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom. 51 av disse pasientene har alvorlig medfødt nøytropeni, to har idiopatisk nøytropeni. Dette gir en insidensrate på 11 %, eller en årlig rate på 2 % for malign utvikling ved alvorlig medfødt nøytropeni. Det er ikke registrert noen sammenheng mellom alder, kjønn, dose granulocytstkolonistimulerende faktor eller behandlingens lengde og malign transformasjon (4).

Mutasjoner i reseptoren for granulocytstkolonistimulerende faktor sees på som første tegn på utvikling av malignitet (18). Malign

transformasjon er også assosiert med andre genetiske forandringer, som monosomi 7, mutasjoner i ras-genet eller abnormaliteter på kromosom 21. Det anbefales derfor at alle pasienter med alvorlig medfødt nøytropeni gjennomgår beinmargsundersøkelse med cytogenetisk undersøkelse før behandlingsstart og deretter årlig.

Det har vært rapportert høy insidens av beinminertap hos barn med alvorlig medfødt nøytropeni. En studie har vist at så mange som 50 % av pasientene hadde osteopeni/osteoporose (19). De fleste var uten kliniske symptomer. Om lag 17 % av pasientene registrert i det internasjonale registeret for alvorlig kronisk nøytropeni viser det samme. Igjen reises spørsmålet om beintapet er forårsaket av patofysiologiske trekk ved den underliggende sykdommen eller om G-CSF er av patogenetisk betydning for beintapet. Hos mus er det vist at osteoklastene enten er økt i antall eller har økt aktivitet som følge av farmakologiske nivåer av G-CSF (20). Det anbefales måling av beinmasse tetthet før behandlingsstart og deretter årlig.

Det internasjonale registeret har også registrert data om graviditet og behandling med G-CSF, men per i dag har man for lite kunnskap til å gi anbefalinger. Graviditet bør planlegges, og spesialist konsulteres. Pasientene har normal B- og T-lymfocytffunksjon og evne til å danne antistoffer. Dette betyr at vanlige vaksinasjonsanbefalinger kan følges, inklusive levende vaksiner. God munnhygiene og regelmessige tannlegebesøk er også viktig.

Det er stor variabilitet i symptombylde og alvorlighetsgrad, kombinert med at alvorlig kronisk og autoimmun nøytropeni er sjeldne og relativt ukjente tilstander. Det er derfor sannsynlig at de er underdiagnostisert i vårt land. Tidlig diagnose og behandlingsstart vil føre til færre komplikasjoner og bedre livskvalitet for pasientene og deres pårørende.

Litteratur

1. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000; 96: 429–36.
2. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr* 1956; 45: 1–78.
3. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. A review with presentation of ten new cases. *Acta Paediatr* 1975; 64: 362–8.
4. Zeidler C, Boxer L, Dale D, Freedman MH, Kinsey S, Welte K. Management of Kostmann Syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol* 2000; 109: 490–5.
5. Welte K, Boxer LA. Severe chronic neutropenia: pathophysiology and therapy. *Semin Hematol* 1997; 34: 267–78.
6. Aprikyan AG, Dale D. Mutations in the neutrophil elastase gene in cyclic and congenital neutropenia. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 535–8.
7. Rosen FS, Wedgwood RJP, Eibl M, Fisher A, Aiuti F, Notarangelo L et al. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1997; 109 (suppl 1): 1–28.
8. Aprikyan AG, Liles CW, Park JR, Mechthild J, Chi EY, Dale D. Myelokathexis, a congenital disorder of severe neutropenia characterized by accelerated apoptosis and defective expression of bcl-x in neutrophil precursors. *Blood* 2000; 95: 320–7.

9. Dale D, Hammond WP. Cyclic neutropenia: a clinical review. *Blood Rev* 1988; 2: 178–85.
10. Guerry D, Dale D, Omine M, Perry S, Wolff SM. Periodic hematopoiesis in human cyclic neutropenia. *J Clin Invest* 1973; 12: 3220–30.
11. Palmer SE, Stephens K, Dale D. Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *Am J Med Genet* 1996; 66: 413–22.
12. McClain K, Estrov Z, Chen H, Mahoney DH jr. Chronic neutropenia of childhood: frequent association with parvovirus infection and correlations with bone marrow culture studies. *Br J Hematol* 1993; 85: 57–62.
13. 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.
14. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J et al. A randomized controlled phase trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993; 81: 2496–502.
15. Freedman MH. Congenital marrow failure syndromes and malignant hematopoietic transformation. *Oncologist* 1996; 6: 354–60.
16. Gilman PA, Jackson DP, Guild HG. Congenital agranulocytosis: prolonged survival and terminal acute leukemia. *Blood* 1970; 36: 576–85.
17. Wong W-Y, Williams D, Slovak ML, Charak B, Mazumder A, Snyder D et al. Terminal acute myelogenous leukemia in a patient with congenital agranulocytosis. *Am J Hematol* 1993; 43: 133–8.
18. Dong F, Brynes RK, Tidow N, Welte K, Lowenberg B, Touw IP. Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *N Engl J Med* 1995; 333: 4877–93.
19. Yakan E, Schirg E, Zeidler C, Bishop NJ, Reiter A, Hirt A et al. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *J Pediatr* 1997; 131: 592–7.
20. Lee M, Fukunaga R, Lee T. Bone modulation in sustained hematopoietic stimulation in mice. *Blood* 1991; 77: 2135–41.