

**Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi**

# **Vårdprogram Neutropeni**

**Sammanställt 2011 för VPH av Anders Fasth och Göran Carlsson**

## VÅRDPROGRAM FÖR UTREDNING AV OCH DIFFERENTIALDIAGNOS VID NEUTROPENI HOS BARN OCH UNGDOM

**Bakgrund** Neutropeni är vanligt förekommande hos barn och väcker frågor både om behovet av utredning och bakomliggande orsak. I detta vårdprogram ges förslag till utredning av kronisk neutropeni, uppföljning och differentialdiagnos.

### Förkortningar:

ANC = absolute neutrophil count = absolut antal neutrofila granulocyter.

SCN = svår kongenital neutropeni.

### Definitioner

- Kronisk neutropeni: ANC  $<1,5 \times 10^9/l$  med mer än 3-6 månaders duration.
- Svårighetsgrad av neutropeni.
  - Lätt neutropeni ANC  $1,0-1,5 \times 10^9/l$ .
  - Måttlig neutropeni ANC  $0,5-1,0 \times 10^9/l$ .
  - Svår neutropeni ANC  $<0,5 \times 10^9/l$ .
  - Agranulocytos  $<0,2 \times 10^9/l$ .

*OBS! Vissa folkgrupper med afrikanskt och arabiskt ursprung har ANC som ligger  $0,2-0,6 \times 10^9/l$  lägre än en västerländsk population utan att för den skull ha ökad infektionsfrekvens.*

### Handläggning vid vissa sjukdomsbilder

*Tänk på att vid isolerad granulocytopeni ingår inte allvarliga djupa svampinfektioner i den kliniska bilden. Om patienten har t.ex. en Aspergillusinfektion tyder det på att även monocytterna är drabbade som vid aplastisk anemi och iatrogen neutropeni efter cytostatikabehandling.*

#### A. Akut sjukdom med neutropeni

- Mild sjukdom: misstänk virus i första hand, upprepa blodstatus med neutrofila efter 3-4 veckor.
- Mer svår sjukdom med feber och allmänpåverkad patient: adekvat infektionsprovtagning och ställningstagande till antibiotika.
  - Om ANC  $<0,5 \times 10^9/l$  behandling som vid febril neutropeni.
- Pancytopeni med eller utan splenomegali misstänk malignitet eller hypersplenism.
- Läkemedel som kan ge cytopeni? – Avbryt behandling.
- Anamnes på bölder, andra bakteriella infektioner, slemhinneinfektioner och failure to thrive misstänk kronisk neutropeni.

#### B. Kronisk neutropeni med måttlig till lätt neutropeni

- Ställningstagande till utredning om andra poeser är påverkade eller att andra symtom/tecken ger misstanke om syndrom (se nedan om differentialdiagnoser).
- Om lätt neutropeni utan andra symtom avvakta ytterligare utredning och följ sjukdomsförloppet. Tänk på etnisk neutropeni och autoimmun neutropeni i småbarnsåldern.
- Om misstänkt cyklicitet i sjukdomsanamnesen, misstänk cyklisk neutropeni (se vidare nedan).
- Om påverkan på andra poeser ställningstagande till benmärgsundersökning (MDS? aplastisk anemi? leukemi?).

### C. Kronisk neutropeni med upprepade ANC $<0,5 \times 10^9/l$

- Opåverkad patient. Misstänk autoimmun neutropeni. Kontrollera neutrofilspecifika antikroppar. Bestämning av antibakteriella peptiden pro-LL-37 kan differentiera mellan benign och svår neutropeni. Om antikroppar påvisas och normal nivå på pro-LL-37 kan man avstå från BM undersökning. Alternativ till detta handlingsätt är att istället göra benmärgsundersökning. Vid kongenital svår neutropeni ses ofta ett typiskt mognadsblock på promyelocyt-nivå eller isolerad avsaknad av myelopoies medan de förvärvade formerna oftast visar en livlig myelopoies som är vänsterförskjuten och ”toxiskt” präglad.
- Malnutrition/anorexi kan ge neutropeni direkt eller via brist på folsyra eller B12.
- Vid pankreasinsufficiens misstänk Shwachman-Diamonds eller Pearsons syndrom.
- Om cyklicitet i ANC och symtom (sjukdomskänsla, feber, blåsor munnen) misstänk cyklisk neutropeni. Provtagning: Blodstatus med neutrofila 3 ggr per vecka i 6 veckor. Ett alternativ är att göra mutationsanalys på *ELANE* (tidigare benämnd *ELA2*) genen. Över 90% av patienter med cyklisk neutropeni har mutation i *ELANE* genen.
- Patient med infektionsanamnes: Benmärgsundersökning inklusive kromosomanalys (för att utesluta avvikelser som vid MDS som monosomi eller andra cytogenetiska aberrationer). Om typiskt mognadsblock i myelopoiesen tydande på svår kongenital neutropeni eller klinisk misstanke på annat genetiskt känt syndrom bör mutationsanalys göras (se nedan).

### Utredning

#### A. Förslag på prover:

- Blodstatus inklusive differentialräkning (vid SCN finns ofta samtidig monocytos och eosinofili).
- Neutrofilspecifika antikroppar. Se provtagningsanvisningar.
- Pro-LL-37. Forskningsprov på MTC, KI. Färskfrusen plasma från EDTA blod (ca 4 ml). Se provtagningsanvisningar.
- Elfores med immunglobulinnivåer (utesluta ev. hypogammaglobulinemi, SCN går ofta med förhöjda IgG nivåer).
- Blodstatus med diff x 3/vecka i 6 veckor (för att fastställa CyN).
- Benmärgsundersökning. Morfologi (utstryk och biopsi), flöde och kromosomanalys (avvikelser som monosomi 7 eller trisomi 21?).
- Mutationsanalys av *ELANE* och *HAXI*. Görs vid Klinisk genetik Karolinska universitetssjukhuset Solna.
- Vid misstanke på specifik sjukdom utvidgad genetisk analys (fråga Kliniskt genetik vid närmaste regionsjukhus).

#### B. Provtagningsföreskrifter:

- **Neutrofilspecifika antikroppar.**
  - Granulocyttagglutinations test, granulocytimmunofluorescens (screening) och MAIGA (antikroppsspecificitet) bör ingå i analysen. I Sverige görs alla analyser enbart på Karolinska Huddinge. Man önskar remiss med frågeställning och klinisk anamnes, inkl. LPK och ANC, 10 ml EDTA blod, på mindre barn kan 5 ml räcka för en fullständig analys. Provet förvaras i rumstemperatur och skickas så att det är på laboratoriet senast dagen efter provtagningen. Skickas till Trombocyt och leukocytantikroppslaboratoriet (TRoLL), Transfusionsmedicin C2:58, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, 141 86 Stockholm. Tel. 08-585 852 11.
- **Pro-LL-37.**

- Antibakteriell peptid som normalt finns i plasma. Vid SCN är halten kraftigt sänkt. **Det är fortfarande ett forskningsprov. För analysen behövs färskfrusen plasma.** Plasma tas efter att 3-4 ml EDTA blod centrifugerats i 250g (om möjligt) i 10 minuter i rumstemperatur. Plasman fryses och förvaras i frys tills provet skickas till MTC, Stockholm. Skickas reguljärt vid tillfälle i MYCKET kolsyreis. Ring innan proverna skickas: Tel: 08-5248 7113 (Katrin) el 08-5248 6221 (lab). Kolla gärna blodstatus med diff vid samma tillfälle. Skickas till Adress: MTC, Karolinska Institutet, Katrin Pütsep, Nobels väg 16, 171 77 Stockholm.
- **DNA-baserad diagnostik av sjukdomsorsakande mutationer i vissa gener vid SCN:**
  - **ELANE** Mutation hittas i 90-100% av patienter med cyklisk neutropeni och i 38-80% av patienter med SCN. EDTA-blod (5-10 ml) eller isolerat genomiskt DNA skickas i rumstemperatur och med vanlig post.
  - **HAX1**-neutropeni. Ca 12% av SCN i Europa. 5-10 ml EDTA-blod eller isolerat genomiskt DNA skickas med vanlig post.
  - **CSF3R** (genen som kodar för receptorn för G-CSF). Somatiska (förvärvade) mutationer i genen kan uppstå under behandling med G-CSF och är associerat med ökad risk för MDS/akut leukemi. DNA-sekvensning görs av kritiska delar av genen. Bör analyseras vid de årliga benmärsundersökningar som görs vid SCN pga. risken för utveckling av MDS/akut leukemi. Analys görs på DNA från mononukleära celler från benmärgen. Det behövs 3-5 ml benmärg i EDTA rör. Kan skickas reguljärt.
  - Proverna skickas till: Klinisk genetik, L5:03, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm. Telefon 08-517 70444. e-mail: [helena.malmgren@ki.se](mailto:helena.malmgren@ki.se) eller [kristina.lagerstedt@ki.se](mailto:kristina.lagerstedt@ki.se).
  - För analys av sjukdomsframkallande mutationer i andra gener vid neutropeni kontakta Klinisk genetik vid närmaste regionsjukhus för diskussion. Sekvensning kan ofta göras på annat lab. i världen.
- **Benmärg:**
  - Morfologi. Hämmad myelopoies? Mognadshämning i promyelocyt-myelocyt-nivå typiskt vid SCN. Kan dock även ses vid AIN med antikroppar mot myeloida prekursorer och vid läkemedelsinducerad neutropeni. Reaktiv märg? MDS/akut leukemi? Morfologin ger ofta god vägledning om förvärvad eller kongenital neutropeni. Kongenital svår neutropeni har typiskt mognadsblock på promyelocyt/myelocyt-nivå eller isolerad avsaknad av myelopoies eller myelokatexi (retention av mogna granulocyter) medan de förvärvade formerna oftast visar en livlig myelopoies som är vänsterförskjuten och "toxiskt" präglad.
  - Flödescytometri: Patologisk klon?
  - Kromosomanalys av benmärgsceller: Abberationer? Monosomi 7?. Trisomi 21?

### **Differentialdiagnoser och kort beskrivning av några av de sjukdomar som går med kronisk neutropeni.**

**A. Autoimmun neutropeni (AIN).** Vanligaste kroniska neutropenin hos barn. Upptäcks ofta under 1:a levnadsåret. Diagnos neutrofilspecifika antikroppar (ofta falskt negativa, upprepa provtagning). Duration av sjukdomsförloppet är i medeltal 20 mån, 95% har spontant läkt ut vid 4 års ålder. Spontan remission. Vanligen benignt förlopp, ofta ej nödvändigt med G-CSF eller antibiotikaproylax. Incidensen uppskattas till 1 per 100 000 levande födda.

**B. Alloimmun neonatal neutropeni.** Från modern transplacentärt överförda antikroppar riktade mot paternella antigen på den neutrofila granulocyten. Maximalt neutropeni i 6 månader.

**C. Cyklisk neutropeni:** Cykler ca 21 dagar, duration 3-6 dagar, ANC ner till 0,1, däremellan normal eller subnormal ANC. Mutation av *ELANE* genen i över 90%. Ärvs autosomt dominant. Prevalens 0,5-1 per miljon innevånare. Utvecklar inte MDS/akut leukemi.

**D. Kronisk idiopatisk neutropeni.** Neutropenier som inte är kongenitala, immunologiska eller neoplastiska. Heterogen grupp med okänd etiologi, orsak kan vara sekundär till infektion, läkemedel eller toxin. Varierande benmärgsbild. Klinik varierar, följer ofta ANC-talen. Pro-LL-37 normal nivå. Utvecklar inte MDS/akut leukemi.

**E. Annan immunbrist** som hypogammaglobulinemi, hyperIgM-syndromet, svår kombinerad immundefekt (varianten reticulär dysgenesi eller som del av maternell engraftment med graft-versus-hostsjukdom) och WHIM-syndromet.

### **E. Svår kronisk neutropeni. Genetiskt kända orsaker**

- *Medfödd neutropeni utan andra särdrag.* (Prevalens 1-2/million innevånare.)
  - **med mutation i *ELANE*.** Kodar för neutrofilt elastas. Autosomt dominant. Risk för MDS/akut leukemi. Utgör 57% av SCN i europeiskt material.
  - **med mutation i *HAXI* = Kostmanns sjukdom.** Kodar för ett apoptosreglerande protein. Autosomt recessiv. Risk för MDS/akut leukemi. Vissa mutationer är associerade med neurologiska symtom. Utgör 12% av SCN i europeiskt material.
  - **med mutation i *WAS*.** X-kromosombunden recessiv. Gain-of-function-mutation som leder till ständigt aktiverat WASP (Wiskott-Aldrichproteinet). Proteinet har betydelse för aktivering av cytoskelettet i hematopoietiska celler. Ofta isolerad neutropeni med monocytopeni. Normala till subnormala trombocytantal. Fåtal fall beskrivna.
  - **mutation i *GFI1*.** Autosomt dominant. *GFI1* kodar före en transkriptionsfaktor. Patienterna har även B- och T-cellsnivåer. Fåtal fall beskrivna.
- 
- *Medfödd neutropeni med särdrag*
  - **Glykogenos typ 1b.** Mutation i *SLC37A4*. Autosomal recessiv mutation. Karakteriseras av hypoglykemi, laktacidosis, hepatomegali och tillväxthämning.
  - **G6PC3-brist.** Glukos-6-fostatasbrist, subenhet 3. Mutation i *G3PC3*. Autosomal recessiv mutation. Associerat med strukturella hjärtavvikelser, prominent ytlig venteckning och urogenital missbildningar.
  - **Chédiak Higashis syndrom.** Mutation i *LYST*. Autosomal recessiv mutation. Partiell albinism, defekt NK-cellsfunktion, blödningsproblem och neurologiska symtom. Ett av flera medfödda immunbristtillstånd som ingår i gruppen hereditära lymfocytära histiocytoser. Risk för att utveckla hemofagocytos.
  - **Griscellis syndrom typ 2.** Mutation i *RAB27A*. Autosomal recessiv mutation. Associerat med partiell albinism, (intermittent) neutropeni och defekt funktion av cytotoxiska lymfocyter. Ett av flera medfödda immunbristtillstånd som ingår i gruppen hereditära lymfocytära histiocytoser. Risk för att utveckla hemofagocytos.

- **Hermansky Pudlaks syndrom, typ 2.** Mutation i *AP3B1*. Kodar för en subenhet i adaptorproteinet AP3. Autosomal recessiv mutation. Förutom neutropeni också neutrofiledysfunktion. Associerat med partiell albinism och förlängd blödningstid pga. trombocytdysfunktion.
- **p14-brist.** Mutation i *MABPPIP*. Recessiv mutation. Associerat med kortvuxenhet, hypogammaglobulinemi och defekt funktion av cytotoxiska lymfocyter.
- **Shwachmann–Diamonds syndrom.** Mutation i *SBDS*, som kodar för ett ribosomalt protein. Autosomal recessiv mutation. Karakteriseras av pankreasinsufficiens, tillväxthämning, skelett anomali och benmärgssvikt. Risk för MDS/leukemi.
- **Cohens syndrom.** Mutation i *COH1*. Autosomal recessiv mutation. Karakteriseras av mikrocefali, muskelhypotoni, utvecklingsförsening och ofta typiskt utseende.
- **Barths syndrom.** Mutation i *TAZ*. X-kromosombunden recessiv. Brist på kardiolipin. Karakteriseras av dilaterad kardiomyopati, muskel hypotoni och karnitinbrist.
- **Cartilage hair hypoplasia.** Mutation i *RPMR*, som kodar för ett ribosomalt protein Autosomal recessiv mutation. Karakteriseras av kortvuxenhet pga. kondrodysplasi, tunt krusigt hår, lymfopeni med T-cells dysfunktion och anemi.
- **WHIM syndromet.** Mutation i *CXCR4*. Autosomal dominant mutation. Karakteriseras av vårtor (HPV), hypogammaglobulinemi, infektioner och myelokatexi.
- **Pearsons syndrom.** Mutation i mitokondriellt DNA. Karakteriseras av pankreasinsufficiens, anemi och trombocytopeni.

### Behandling av SCN

- **Rekombinant granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF)** (filgrastim eller lenograstim): Startdos 5 µ/kg/d. Dosen ökas med 5–10 µ/kg/d var 14:e dag tills effekt på absolut neutrofilantal (ANC) ses; målet är ANC på 1,0–1,5×10<sup>9</sup>/l och kontroll på infektionerna.
- **Hematopoietisk stamcellstransplantation** är enda botande behandling. Indicerat vid utveckling av myelodysplastiskt syndrom/akut leukemi eller resistens för behandling med G-CSF.

### Kontroller vid SCN

- Kliniska kontroller inklusive blodstatus var 3:e månad. Eftersträva ett ANC mellan 1 och 1,5 (2) ×10<sup>9</sup>/l, vilket oftast räcker för skydd mot de flesta infektioner. OBS att lägre ANC kan vara otillräckligt och risken för svåra, t.o.m. letala infektioner är påtaglig då.
- Kontroller hos tandläkare/tandhygienist regelbundet utifrån klinisk situation
- Benmärgsprov (se nedan) årligen
- Bentäthetsmätning vart 3:e–5:e år

### Rekommendationer för uppföljning av SCN med risk för MDS/akut leukemi:

Årligen bör följande undersökningar göras:

- **Perifert blod**
  - Blodstatus med diff.
- **Benmärg**

- Morfologi: Aspiration och benmärgsbiopsi till lokalt Hematopatologiskt laboratorium för benmärgsmorfologi och flödescytometri. Tecken på MDS eller leukemiutveckling?
- Kromosomanalys (cytogenetik) till lokalt genetiskt laboratorium. **I Göteborg görs analysen på benmärgslab, Klin. Kem, Sahlgrenska universitetssjukhuset.** Kromosomanalys på mononukleära celler från benmärgen. Cytogenetiska aberrationer? Monosomi 7? Trisomi 21? Translokationer?
- Mutationsanalys av *CSF3R*. Skickas till Klin gen avd, DNA-Sektionen, L5:03, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm. Ange på remissen Svår kongenital neutropeni och G-CSFR analys. **Frågor: Helena Malmgren eller Kristina Lagerstedt tel 08-51770444, [helena.malmgren@karolinska.se](mailto:helena.malmgren@karolinska.se) eller [kristina.lagerstedt@ki.se](mailto:kristina.lagerstedt@ki.se).** För enbart *CSF3R* analys går det bra med enbart benmärg i EDTA-rör. Kan skickas reguljärt.

### **Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR)**

SCNIR grundades 1994 för att följa det kliniska förloppet, behandling och sjukdomsresultat hos patienter med svår kronisk neutropeni. SCNIR har världens största samling med långtidsdata om patienter med de här sjukdomarna. I december 2001 fanns mer än 1 000 patienter med olika typer av neutropeni över hela världen registrerade i SCNIR. Uppföljningsdata på mer än 15 år har samlats in om de flesta patienterna. Eftersom svår kronisk neutropeni är ett sällsynt tillstånd är det till stor nytta att identifiera så många patienter som möjligt och samla in deras kliniska data i ett register för att möjliggöra regelbundna vetenskapliga analyser. Idag är registret uppdelat i en amerikansk och en europeisk del. Båda registren är angelägna om att rekrytera nya patienter. Det kan ske genom att behandlande läkare eller förälder/patient kontaktar nedanstående kontaktpersoner.

Länkar: Socialstyrelsens Ovanliga diagnoser:

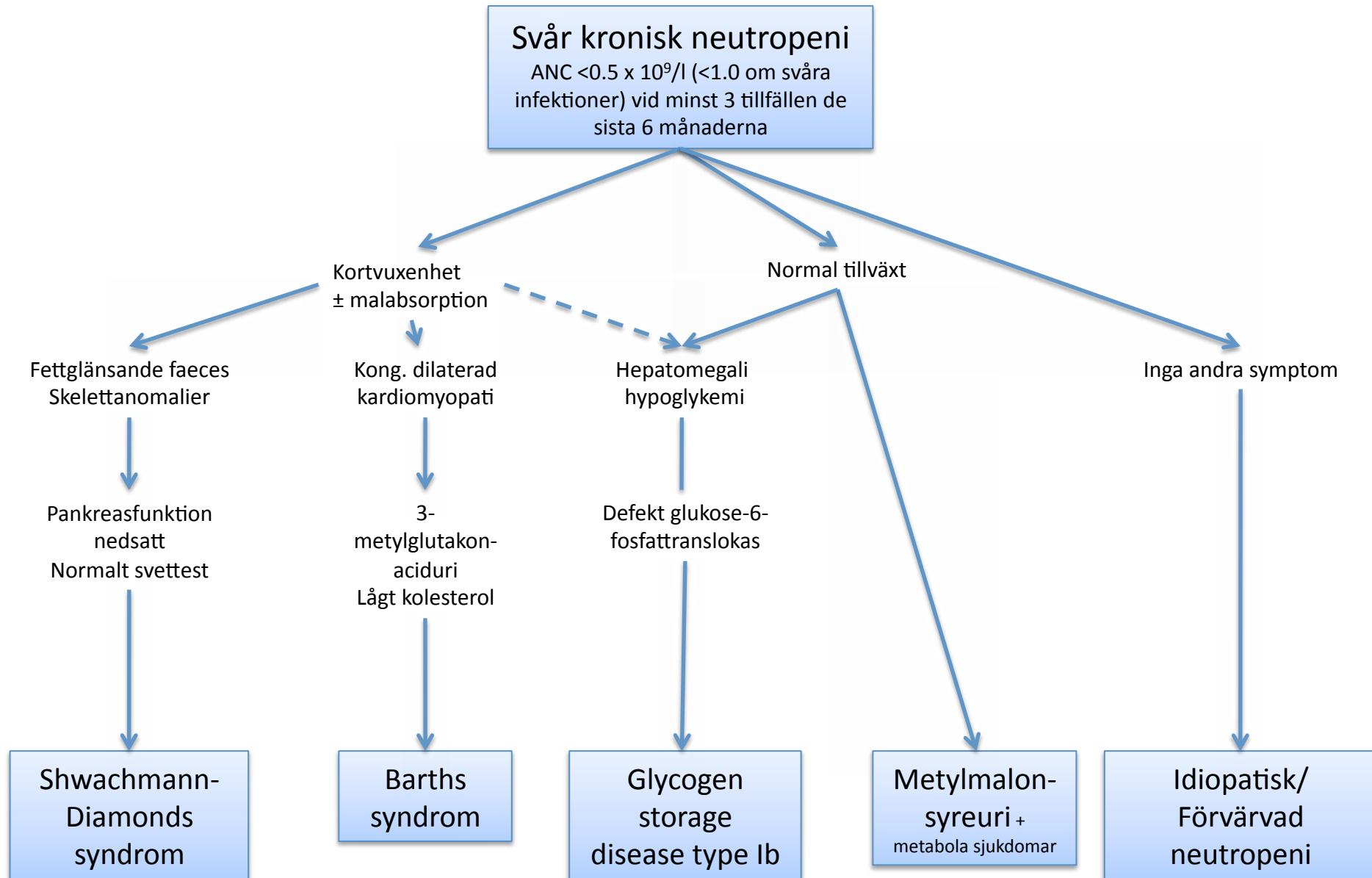
<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/svarmedfoddneutropeni>

Bilagor: Algoritm och tabell för utredning av kronisk neutropeni modifierat från SCNIR

Anders Fasth och Göran Carlsson 2010-12-01



# Differentialdiagnostik vid andra former av neutropeni



<i>Sjukdom</i>	<i>Muterad gen</i>	<i>Ärftlighet</i>	<i>Neutropeni plus</i>
SCN med elastasbrist	<i>ELANE</i>	AD	Risk för utveckling av MDS/AML
SCN med defekt HAX1	<i>HAX1</i>	AR	Risk för utveckling av MDS/AML
SCN med aktiverande WASP mutation	<i>WASP</i>	X	Monocytopeni. Obs normalt antal trombocyter
<b>Neutropeni associerad med metabola syndrom</b>			
Shwachman Diamonds syndrom	<i>SBDS</i>	AR	Exokrin pankreasinsuff, kortväxthet, skelettanomalier, anemi, trombocytopeni, MDS/leukemi
Barths syndrom	<i>TAZ</i>	X	Dilaterad kardiomyopati, kortvuxenhet
Glykogen storage disease 1b	<i>G6PT1</i>	AR	Hypoglykemi, laktatacidos
SCN med defekt katalytisk subenhet 3 i glukose-6-fosfatas	<i>G6PC3</i>	AR	Kortväxthet, hjärt- o/e njurmissbildning, synliga subkutana vener
<b>Neutropeni med lymfocytdysfunktion</b>			
Hyper-IgM-syndrom	<i>CD40LG</i>	X	Lågt IgG, IgA och IgE
WHIM	<i>CXCR4</i>	AD	Myelokatexis, vårtor, lågt IgG
Retikulär dysgenesi	<i>AK2</i>	AR	SCID, sensoneuronal dövhet
SCN med defekt transkriptionsfaktor Gfi 1	<i>GFI1</i>	AD	Kombinerad T- och B-cellsdefekt
<b>Neutropeni med pigmentdefekter</b>			
Griscellis syndrom typ 2	<i>RAB27A</i>	AR	Partiell albinism, HLH
Chediak-Higashis syndrom	<i>LYST</i>	AR	Partiell albinism, chemotaxisdefekt, HLH
Hermansky-Pudlacks syndrom	<i>AP3B1</i>	AR	Albinism, kortväxthet, immunglobulinbrist, blödning, viss risk HLH

SCN = svår kongenital neutropeni

AD = autosomalt dominant

AR = autosomalt recessiv

X = x-kromosombunden

MDS/AML = myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi

SCID = svår kombinerad immundefekt

HLH = hemofagocyterande lymfohisteocytos

WHIM = warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokatexis