

Tre familiegenerasjoner med sykkelig nøytropeni.



Prosjektoppgave

Stud.med. Kristin Wickstrøm Kull V07

Profesjonsstudiet i medisin,
Det medisinske fakultetet, UiO.

2012

Veileder: Professor Tore G. Abrahamsen ved Kvinne og
barneklirikken, Barnemedisinsk avdeling, seksjon for
spesialisert barnemedisin og transplantasjon.

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	II
Abstract	III
1 Innledning.....	1
2 Metode.....	3
3 Resultater.....	4
3.1 Bestefar.....	4
3.2 Far.....	6
3.3 Sønn.....	9
4 Diskusjon.....	13
Litteraturhenvisninger	17

Abstract

Cyclic neutropenia is a rare, autosomal dominant inherited disorder. It's characterized of oscillations of neutrophil granulocytes down to below $0,5 \times 10^9/L$ in every three weeks. It gives symptoms of mouth ulcers, fever and occasionally infections during these periods. We have studied a family where granddad, dad and son all have the disease. It's a retrospective study where we have looked back on journals and blood samples taken since 1959, and compared the family with what is considered to be normal blood values and clinic for the disease. The son is now 4 years old and we have followed him since birth. Few studies show the development of the disease in the first years of life. In his case he got the typical cycling pattern of symptoms 2-3 years old. The first year he only had neutrophil counts under 0.6, and he didn't show a cycling pattern. He still has low counts today; except for during infections where they rise to almost normal values and then rapidly goes down again to zero. It also seems like he have small reserves of neutrophils in the bone marrow. The symptoms will sometimes get less prominent after the twenties, as it did with granddad. The degree of symptoms for cyclic neutropenia is often very variable between family members, and this is also something we can observe for this family. The granddad has a mild variant and the dad has a more moderate type. It is still yet to see if the son will get the same symptoms as the granddad or the dad.

1 Innledning

Syklisk nøytropeni (også kalt syklisk hematopoiese) er en sjelden, dominant arvet sykdom med estimert insidens på 1 per million (1). Alvorlig kronisk nøytropeni (SCN- severe chronic neutropenia) er et kollektivt begrep som inkluderer kongenital/Kostmann syndrom, idiopatisk og syklisk nøytropeni. Alle disse sykdommene er karakterisert ved funn av lave nøytrofile granulocytter (under $0,5 \times 10^9/L$) ved tre ulike tidspunkter over en observeringsperiode på 6mnd (2). Syklisk nøytropeni har et variabelt sykdomsuttrykk og er karakterisert av en syklusperiode på 14- 35 dager. For de fleste (mer enn 90%) er syklusperioden 21 dager med en varighet på 3-7 dager. Blodverdiene for nøytrofile er alltid lavere enn $0,2 \times 10^9/L$ (3). Av sykdomsuttrykk er de vanligste tilbakevendende stomatitt, feber, slapphet og sykdomsfølelse. Samt bakterielle infeksjoner som sinusitt, bronkitt, ottitt, cellulitt i tilknytning til hudrifter og faryngitt (1, 3).

Ved kongenital nøytropeni er det funnet en risiko for å utvikle leukemi over tid. Studier viser at pasienter med syklisk neutropeni eller med kronisk idiopatisk neutropeni mest sannsynlig ikke utvikler dette (2,3,4).

Pasientene har en monocytose og en lymfocytose som gjør at de er til dels beskyttet (1). Dette i motsetning til for eksempel pasienter med cellegiftindusert nøytropeni som er utsatt for alvorlige infeksjoner.

Årsaken tror man er en stamcelle reguleringsdefekt med en modningsarrest på promyelocyt eller myelocytstadiet (5). Det er påvist mutasjon i genet for nøytrofil elastase (ELA2 eller ELANE), og i enkelte tilfeller kan den samme mutasjonen også gi kongenital nøytropeni (5, 6). Ved et tilfellet har sykdommen blitt overført fra en syk pasient til en frisk pasient ved beinmargstransplantasjon som ble utført for å helbrede leukemi (1).

Diagnosen stilles ved dokumentasjon av periodisk lave tall av nøytrofile granulocytter. Dette gjøres ved blodprøvetaking og måling av blodverdier 2-3 ganger i uken over 6-8 uker. Det kreves at de nøytrofile faller til $<0,2 \times 10^9/L$ i de sykliske periodene. Nøytropenifallet kan bli oversett hvis man tar blodprøver sjeldnere enn dette (1). Blodverdiene øker mellom syklusene, men sjeldent over $1,5 \times 10^9/L$ (3).

Disse pasientene bør behandles for alvorlige tannkjøtt og munnslimhinnebetennelser. Det anbefales regelmessig og aggressiv munnpleie, og antibakterielt munnskyllemiddel bør brukes (6). Det er ingen klare retningslinjer for bruk av antibiotika hos disse pasientene. Det må vurderes individuelt, og de yngste får som regel tett oppfølging av barneavdeling som vil vurdere behov for antibiotika.

Det anbefales at disse pasientene behandles med rekombinant G-CSF. Det vil redusere munnplager og tannkomplikasjoner og reduserer risiko for sepsis under perioder med alvorlig nøytropeni. Det forkorter de nøytropene periodene, øker antall nøytrofile og forkorter syklusene til 14 dager. Det forhindrer symptomer og infeksjoner (3). Ved behandlingsstart er de hyppigste bivirkningene milde beinsmerter og hodepine, og graden er ofte doserelatert og varierer mellom pasientene (3,4). Osteoporose er påvist hos noen under lengre behandling, men det er observert få frakturer og blir derfor regnet som en mild grad. Det kan behandles med bisphosfonater med påfølgende økning av beintetthet (4). Det er observert få tilfeller av leukemi og myelodysplasi hos pasienter med syklisk nøytropeni som bruker G-CSF. The Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) har vurdert disse tilfellene som enkelttilfeller som uansett vil forekomme i alle pasientgrupper (3, 4).

Syklisk nøytropeni er i utgangspunktet en svært sjelden sykdom, og diagnosen bør ikke stilles hvis man er usikker. Den må skilles fra de andre typene av SCN, samt ervervet nøytropeni.

2 Metode

Dette er en retrospektiv studie der vi ser tilbake på kliniske undersøkelser og evaluerer blodprøveverdier tatt av tre generasjoner i en familie med syklisk nøytropeni. Hematologiske verdier og journalnotater er innhentet fra barneavdeling på Rikshospitalet og Sykehuset Vestfold, samt fra familiens fastlege. I tillegg har familien blitt kontaktet over telefon og de har fått uttalt seg om hvordan den kliniske delen av sykdommen har artet seg. Resultatene fra de kliniske undersøkelsene og laboratorieprøvene er oppsummert i et sammendrag.

Hver av generasjonene er diagnostisert med syklisk nøytropeni og bestefar i familien er fulgt opp av helsevesenet helt fra 50-tallet. Bestefar i familien ble diagnostisert med sykdommen i 1959, far i 1982 og nå sønn som allerede fikk påvist genmutasjonen av ELA-2 i fosterlivet.

Bestefar og far er blitt fulgt opp litt sporadisk med kliniske undersøkelser og blodprøver. Sønnen er derimot fulgt opp forholdsvis hyppig med både blodprøver og journalnotater med nøye beskrivelse av sykdomsuttrykk og utvikling over tid. Samtidig har de fleste blodprøvene blitt tatt ved sykdomsutbrudd.

Far og sønn har gjennomgått perioder på 6-8 uker med jevnlig blodprøvetakinger der det er påvist sykling av nøytrofile. Bestefar har aldri hatt en periode med hyppig blodprøvetaking som det anbefales for å stille en sikker diagnose.

Blodprøvene er analysert ved forskjellige sykehuslaboratorier, med bruk av forskjellige teknikker. Blant annet var det vanlig å utføre manuell telling av leukocytter i mikroskop for 20 år siden.

Ved benevnelse av antall nøytrofile granulocytter i oppgaven bruker jeg $10^9/L$.

Familien har godkjent både innhenting av informasjon og utforming av denne oppgaven.

3 Resultater

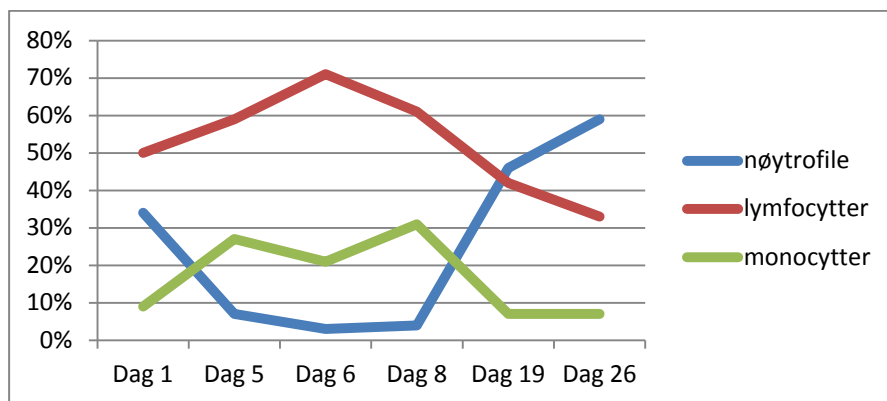
Under følger et sammendrag av kliniske observasjoner og blodprøve verdier tatt ut fra journalen, oppsummert for hver av familiemedlemmene.

3.1 Bestefar

Han hadde ”utbrudd” i munnen hver 3. uke med sår dannelse helt siden han fikk tenner. Det er sparsomt med opplysninger om sykdom i tidlige barnealder, men det står nevnt at han først som 11-åring oppsøkte barnelege på grunn av residiverende aftøse sår og fikk behandling med Kenacort med mulig effekt. Det oppfattes som at han hadde minimalt med infeksjonstendenser og ingen innleggelser i alderen før 11 år.

Da han var 11 år fikk han stilt diagnosen syklisk granulocytopeni på grunnlag av klinikk og blodprøver som viser tendens til syklisk nøytropeni. Det ble gjentatte ganger funnet leukocytter på 6,8-9,5, og 4-7% nøytrofile og det forelå da en nøytropeni. Det ble derimot ikke tatt hyppig nok prøver til å vise sykling, og diagnosen ble satt utfra en typisk klinikk. Det er ikke funnet blodprøver før 11årsalder, og barnelege som stilte diagnosen gjorde det utfra følgende verdier:

Tid:	Nøytrofile	Lymfocytter	Monocytter
Dag 1	34%	50%	9%
Dag 5	7%	59%	27%
Dag 6	3%	71%	21%
Dag 8	4%	61%	31%
Dag 19	46%	42%	7%
Dag 26	59%	33%	7%



Figur 1 og Tabell 1: Figuren og tabellen viser blodprøveverdier fra 1959; de første som ble tatt av bestefar da han var 11 år. Det forelå ikke antall leukocytter og slik at totalt antall nøytrofile er ukjent. Men man kan uansett utfra prosent se at nøytrofile må ha vært svært lave i perioder. Samtidig økte det senere i perioden og det kan tyde på en sykling selv om det ikke kan påvises med så få prøver. Monocytter hadde også en tendens til å øke når nøytrofile sank.

Senere ble det tatt prøver litt sporadisk og det forelå få verdier av særlig leukocytter, monocytter og eosinofile. I 20-årene tok han noen prøver hvor nøytrofile var 0,05.

Fra han var 13 år ble han i økende grad plaget med tannkjøttbetennelse, sår dannelse på kinnslimhinne og tunge, samt slapp og sliten hver 3. uke. Dette hadde typisk en varighet på ca 1 uke. Disse symptomene ble forverret frem mot 18 års alder og det beskrives som ”ordentlig ille” i journalnotat i følge pasienten selv.

18-20 år gammel ble symptomene mildere enn før, men han ble fulgt av tannlege og lege regelmessig gjennom 20-årene.

I 30 årene hadde han fortsatt de aftøse sårene, men mente han hadde hatt det bedre de siste årene. Han har aldri hatt symptomer fra mageregionen i form av smerter og diare.

Som 63 åring oppgir han at han har hatt lite plager siden 20-30 årene, og at han i dag ikke merker de sykliske periodene, men at han i perioder kan merke at han har litt dårligere immunforsvar og blir lettere syk.

3.2 Far

Far har hatt residiverende aftøse sår i munnen siden spebarnsalder, men han hadde relativt sett ikke store plager før i 5 års alderen. Aftene kom hver 3.uke og varte i 6 dager. De gjorde at han hadde noe problemer med å spise men han hadde normal vekst.

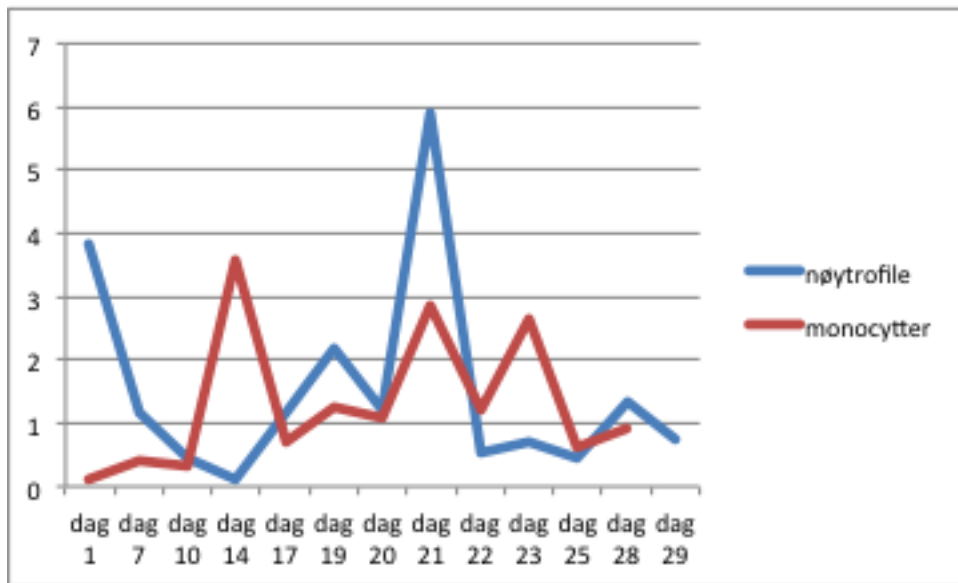
5 års alder: Han begynte å få leddsmerter i knærne, feber, samt magesmerter, oppkast og diare i tilknytning til periodene med after. Mor hadde da kommentert at det virker som han får gastroenteritter etter de nøytropene periodene, da magesmertene ofte kommer noen dager etter utvikling av aftøse sår. Han hadde 2 sykehus innleggelses dette året på grunn av magesmertene. I tilknytning til innleggelsene ble det oppdaget lave nøytrofile granulocytter og diagnosen syklisk nøytropeni ble stilt på grunnlag av dette og de kliniske observasjonene. Blodprøvene ble ikke tatt hyppig nok til å se noen sykling, men de nøytrofile lå både høyt og lavt som man kan se i tabell 2.

Dato	Leukocytter	Nøytrofile	Lymfocytter	Monocytter	Eosinofile
13/08/1982	5.6	0.6	4.54	0.28	0.05
02/09/1982	4.8	0.58	3.7	0.3	0.19
22/10/1982	5.4	1.72	3.24	0.1	0.32

Tabell 2: Blodverdier tatt da han fikk diagnosen som 5åring. De er tatt sporadisk en gang i mnd over 3 mnd så det blir vanskelig å observere sykling. Men man ser her at nøytrofile ligger lavt ned mot 0,6, men går også opp igjen.

6 år gammel hadde han mye plager med magesmerter og after, men ingen innleggelses.

7 år ble han lagt inn 4 ganger med magesmerter, feber, oppkast, blodig diare, nedsatt allmenntilstand og vanskeligheter med å få i seg væske i tilknytning til aftene. Også noe utslett og hevelse i enkelte ledd. Det ble tatt coloskopi og avføringsprøver som ikke viste patologi. Disse økte plagene kom hver 3. uke rett etter periodene med after og det var også da han ble innlagt. Det tyder på at nøytrofile gikk ned og økte risikoen for infeksjon som da kom i etterkant. I denne perioden ble det tatt ganske hyppige blodprøver, dog ikke hyppig nok ifølge diagnostiske kriterier, men nok til at man kan se en syklende tendens.



Figur 2 : Figuren viser antall nøytrofile og monocytter ved 7 års alderen da han hadde store plager med magesmerter, diare og feber, og var hyppig innlagt i løpet av kort tid. Her var han syk og ble innlagt dag 1 og dag 19. Det er vanskelig å se regelmessig sykling men man ser at monocyttene stiger når nøytrofile synker, bortsett fra ved et tilfelle ved dag 21.

De påfølgende årene hadde han de samme plagene som før; nedsatt allmenntilstand, feber og blodig diare hver 3.uke. Styrken på symptomene avtok litt etter hvert, men de var fortsatt betydelige og resulterte i mye skolefravær.

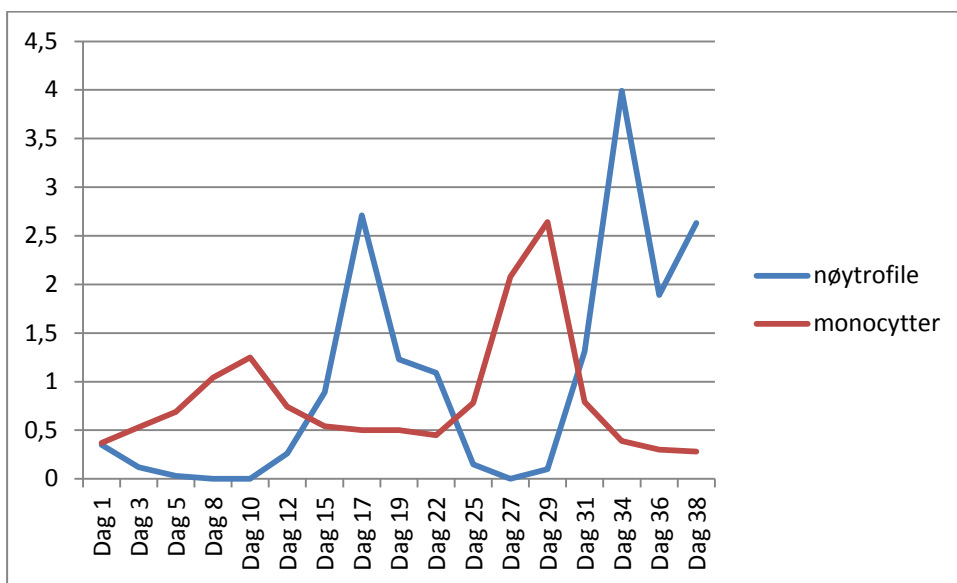
11år: Innlegges for akutt tonsillitt. De ble ikke målt nøytrofile granulocytter under denne innleggelsen.

15 år: Det er mest de aftøse lesjonene i munnen som plagde ham. Han brukte Prednisolon 50mg profylaktisk før forventet periode og hadde opphold på 2 uker uten symptomer. Han reduserte dosen til ¼ på grunn av frykt for bivirkninger og fikk tilbake symptomene. Han ble henvist til Rikshospitalet og ble fulgt opp der. Fikk tilbud om G-CSF, men ønsket ikke dette pga mulige bivirkninger.

20 årene: Da var han fortsatt plaget av aftøse smertefulle lesjoner i munnen, var ofte utslått og febril i 2-3 dager i hver syklus og var da sykemeldt. Han har ikke hatt alvorlige infeksjoner siden ungdomsårene, bare mildere infeksjoner og som regel luftveisinfeksjon. Plagene var mindre i sommerhalvåret. Han hadde ikke brukt Prednisolon på flere år og ønsket fortsatt ikke G-CSF.

Det ble tatt beinmargsutstryk som viste normal cellerik beinmarg med relativt beskjeden granulocytose med modningshemming på myelocyttnivå.

27 år gammel tok han gentest som viste en mutasjon i ELA-2 genet. Resultatet viser en missense mutasjon i Exon 4 i ELA2 genet på kromosom 19p13.3. Når han var 32 år ble det tatt hyppige blodprøver 2-3 ganger i uken i 6 uker. Som 34 åring har han fortsatt sykliske perioder med feber på rundt 39, store og mange after og betydelig slapphet. Han har også lite matinntak og er øm og slapp i kroppen. Far mener symptomene har blitt litt mildere siden tenårene, men at de fortsatt er betydelige og medfører som regel fravær fra arbeid.



Figur 3: Det ble tatt 6 ukers hyppig kontroll av far da han var 32 år. Her ser man hvordan nøytrofile syklet hver 3 uke og hvordan monocytterne syklet motsatt. Symptomene har blitt mildere, men blodprøvene viste fortsatt den typiske syklingen.

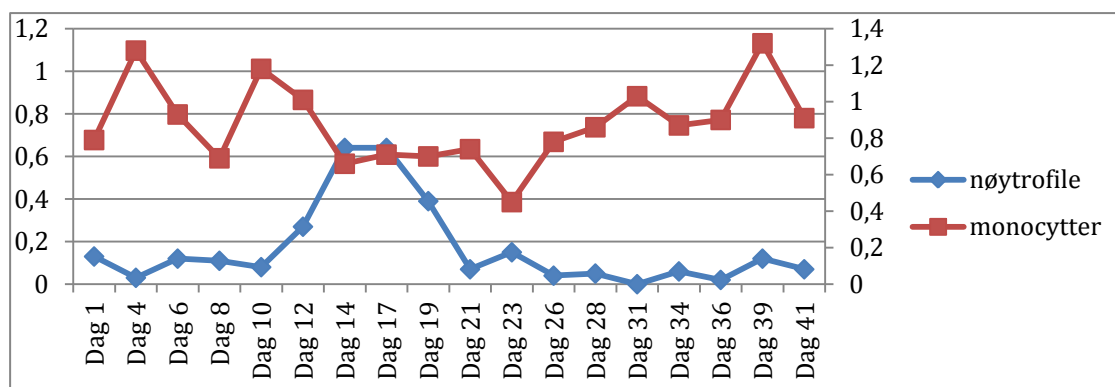
3.3 Sønn

Det ble tatt en gentest av sønnen i fosterlivet som viser at han har samme mutasjon i ELA2-genet som far.

Alder	Leukocytter	Nøytrofile	Lymfocytter	Monocytter	Eosinofile
Fødsel	9.92	4.25	3.68	1.84	0.09
9 uker	6.81	0.03	5.51	1.1	0.12
10 uker	7.43	0.08	6.15	0.97	0.15
11 uker	6.45	0.32	5.43	0.58	0.09
12 uker	6.49	0.05	5.57	0.67	0.14
18 uker	7.85	0.07	6.94	0.67	0.1
21 uker	11.4	0.08	10.05	0.8	0.33

Tabell 3: Tabellen viser blodprøveverdier fra sønnen i perioden fra fødsel til han var 6mnd. Resultatene viser at nøytrofile hver gang ligger lavt og at han er nøytropen, bortsett fra ved fødsel. Han har en liten topp på 0,32, og i den perioden var han ikke syk.

Ved fødselen hadde han innenfor normalverdi av nøytrofile granulocytter, men ved kontroll 2 mnd etter fødsel hadde de sunket til 0. Ved 5 kontroller frem til mai var det lave nøytrofile granulocytter, men ganske stabilt under 0,3 og totalt hvite lå i normalområdet. Han var ikke mye syk utfra forventet hos et barn på hans alder i denne perioden, og viste ikke kliniske tegn til sykling, noe foreldrene fulgte med på hele tiden. Hyppige målinger 2-3 ganger i uken over 6 uker i 6mnds alder viste nøytrofile granulocytter som lå stabilt lavt(mellom 0-0,4) og men med en liten topp på 0,6. Det var ingen tegn til sykling. Han hadde da inntil 6mnds alder ikke fått målt et høyere nivå enn 0,6.

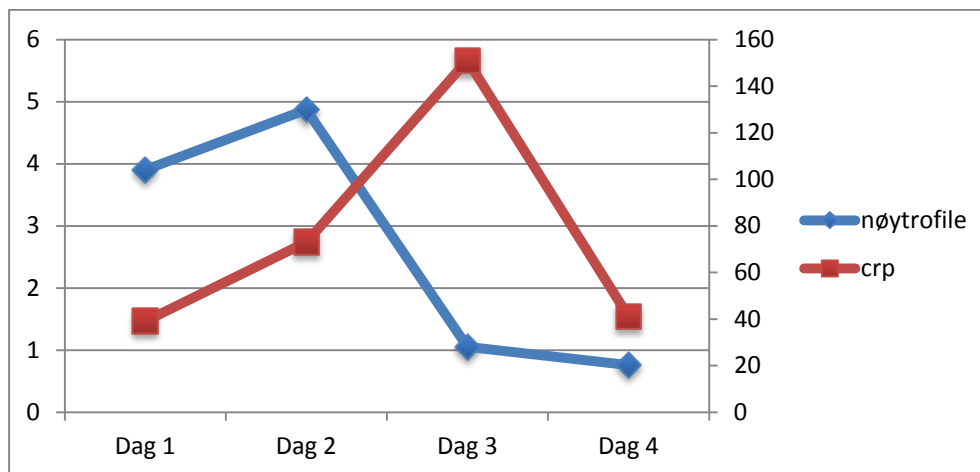


Figur 4: 6 ukers hyppig kontroll v/6 mnd alder. Figuren viser blodprøveverdier tatt 2-3 ganger i uken over 6 uker. Høyreakse viser nøytrofile og venstre akse monocytter. Her ser man at nøytrofile hele tiden ligger lavt, under 0,1 for det meste bortsett fra en topp på litt over 0,6.

10mnd alder: Feberkramper og innleggelse på sykehus. De nøytrofile var da fortsatt ikke over 0,5.

1 år gammel; Han ble igjen innlagt Vestfold sykehus med feber og infeksjon, blodprøver tatt over et par dager viste nøytrofile granulocytter på 1,8 samt dagen etter 0,6 mens han var syk. Han hadde da vært syk i noen dager før første blodprøvemåling. (Se figur 2) Oppfølgende prøver noen uker etter viste lave nøytrofile granulocytter nærmere 0.

Han innlegges igjen etter en mnd pga nedre luftveisinfeksjon og igjen så man høye nøytrofile mellom 4-5 under infeksjonsepisoden. Han var da innlagt i 4 dager og i denne perioden så man at nøytrofile granulocytter sank fra 4,8 og ned til 0,7 den siste dagen.



Figur 5: Figuren viser utvikling av nøytrofile for sønnen over en sykdomsperiode på 4 dager. Her er CRP tatt med som et mål på når i sykdomsforløpet han er. Figuren viser at de nøytrofile var høye da han begynte å bli syk (i forhold til CRP) og sank raskt.

Blodprøver fremover ble tatt sporadisk ved sykdomstilfeller og kontroller (hver 3. og etterhvert hver 6.mnd).

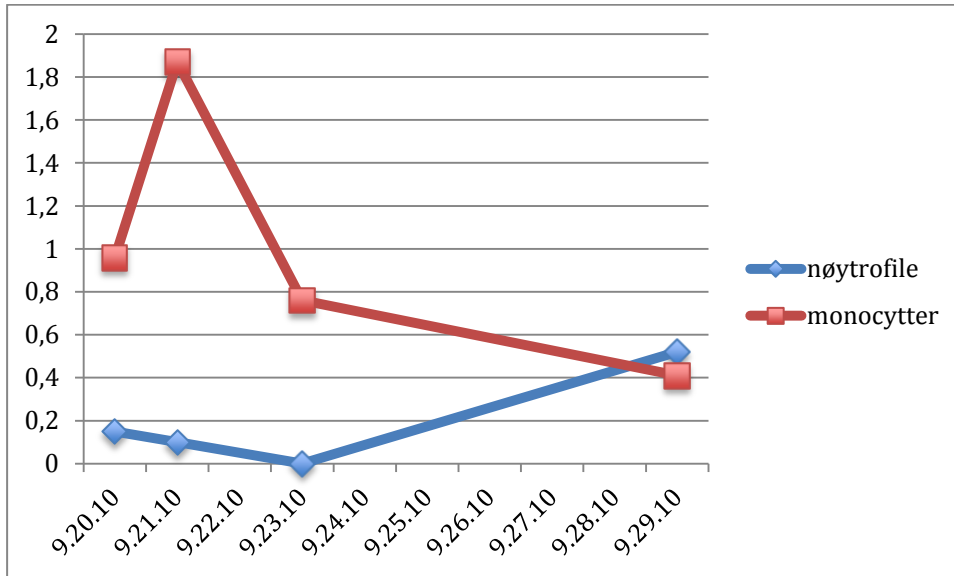
1-1,5 år gammel ble det bare tatt noen kontrollmålinger av han og han var lite syk i denne perioden. 1,5år gammelt ble han innlagt for tonsillitt i 2 dager. Han hadde da lave nøytrofile på under 0,12.

20 mnd gammel - luftveisinfeksjon, nøytrofile var da 0.

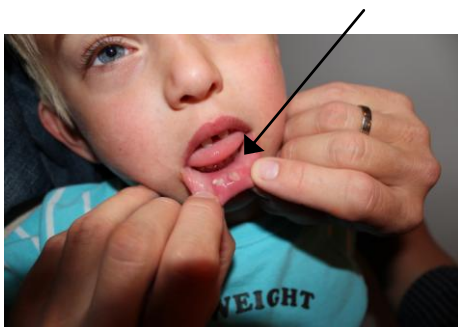
22 mnd gammel en episode med feber, og hadde under denne perioden nøytrofile på 1,2.

2 år gammel i januar ble han innlagt igjen med pneumoni, og hadde da nøytrofile granulocytter på mellom 0,5-0,7.

2,5år gammel ble han lagt inn i september 2010 med laryngitt og blodverdiene utviklet seg som i figur 3.



Figur 6: Figuren viser antall nøytrofile og monocytter under innleggelse for laryngitt, siste prøven tatt en uke etter når pasienten er i bedring. CRP verdier er på 112, 118, og 28 de tre første dagene. Her ser man at pasientens nøytrofile granulocytter er lave i begynnelsen og øker når han blir frisk. Man kan også se at monocyttene er høye når de nøytrofile er lave.



Bilde 1: Slik ser de sykliske aftøse sårene i munnslimhinnen ut som han får hver 3.uke.

Familien beskriver hans sykdomsforløp generelt som 2 uker frisk og 1 uke med feber på rundt 38 grader, after, slapphet. Har lite forkjølelser og er lite syk utenom ukene med nøytropeni. Dette sykdomsbildet med regelmessige sykluser startet ikke før han var rundt 2-3 år gammel. Normal vekst.

3-4 års alder begynte å få problemer med tonsillitt, tett i halsen med mye slim og hosteanfall/brekninger, økt snorking og hudrifter som ikke gror. Dette kommer da i tillegg til de vanlige problemene i syklusene.

4 år gammel gjennomgikk han en tonsillektomi pga plagene med store tonsiller. Denne ble

DAG	CRP	Nøytrofile
2 dager før opr	10	0,29
1 dag før opr	Under 5	0,57
Operasjonsdag	Ikke tatt	Ikke tatt
1. postopr. dag, kl 04.00	30	0,23
1. postopr. dag, kl 12.30	91	0,50
2. postopr. dag, kl 07.30	199	0,78
2. postopr. dag, kl 16.30	207	1,36
3. postopr. dag	135	0,91
4. postopr. dag	74	0,59

utført rett etter en nøytropen episode for å forhindre at han pådro seg noen infeksjoner. Preoperativt fikk han antibiotikaproylaks. Postoperativt fikk han allikevel feber med CRP opp mot 207, og påvist mulig pneumoni. Det ble skiftet til bredspektret antibiotika, og CRP falt raskt til 74 og han var da i god allmenntilstand. De nøytrofile granulocytterne under denne episoden viser seg som følgende i tabell 4.

Tabell 4: Tabellen viser utviklingen av nøytrofile granulocytter under det siste sykehusoppholdet. De steg litt til 1,36 da infeksjonen var på sitt ”verste”, men falt raskt igjen dagen etter.

I tillegg er det målt IgG i enkelte av takningene.

Alder:	Leukocytter	Nøytrofile	IgG
7mnd	7,6	0,2	2,8
10mnd	8,1	0,5	7
15mnd(syk)	13,3	3,9	5,9
1,5år	6,5	0,5	6,5
2 år 3mnd	6,3	0,5	7,8
2,5 år	5,2	0,64	6,43
2 år 8 mnd	5,6	1	7,5
3 år 3 mnd	4,6	0,8	7,8

Tabell 5: Blodprøvetakinger med IgG. Her ser vi at IgG var lavt i begynnelsen men stiger til et mer stabilt nivå rundt 7 etter hvert. Målingen da han var 15mnd ble tatt da han var syk, resten er i friske perioder.

4 Diskusjon

Journalnotater fra kliniske undersøkelser og resultater fra blodprøver er samlet for de tre generasjonene av en familie med syklisk nøytropeni. Utifra dette materialet fremkommer det hvordan sykdommen har utviklet seg klinisk for de tre generasjonene, samt hvordan blodverdiene har variert. Det gjør at vi kan sammenlikne det kliniske forløpet hos de tre.

Ved syklisk nøytropeni ser man ofte at fenotypen endrer seg med alder, og symptomene blir mildere i slutten av tenårene. Barn og tenåringer har typiske sykluser med after, feber, cervikal lymfadenopati, generell slapphet og pådrar seg noen ganger infeksjoner i disse periodene. Voksne har ofte færre og ikke så uttalte symptomer, og noen ganger går de over til en mild kronisk nøytropeni uten distinkte sykluser(1). Denne tendensen ser vi hos bestefar og far i familien. Som tenåring var bestefar plaget i stor grad av stomatitt og feberepisoder, men fikk i begynnelsen av 20-årene mildere symptomer. Han er nå 64 år gammel og har ikke lenger syklende klinikk. Far i familien var plaget med after fra spebarnsalder, og i alderen 5-8 år hadde han flere innleggelser der symptomene i all hovedsak var feber og magesmerter. Fra 15 års alder fikk han mindre infeksjonstendens, og siden begynnelsen av 20-årene ble symptomene mildere. Han har allikevel som 34 åring fortsatt regelmessige sykluser med after og lett nedsatt allmenntilstand hver 3. uke.

Fenotypen varierer også veldig mellom pasientene, noen har kraftigere symptomer under syklusene og blir innlagt flere ganger i året på grunn av feber eller påviste infeksjoner, mens andre ikke har hatt noen innleggelser og plages mindre (1). Plagene som pasientene har gjør ofte at de har mye skolefravær i barnealder, men de fleste ser ut til å lære seg å leve med sykdommen selv om de er forholdsvis hyppig syke (3, 7). Generelt blir det omtalt som en benign sykdom, men noen ytterst få dør av infeksjoner, da vanligst etter nekrotiserende enterokolitt med *C.difficile* som gir bakteriemi (8). Dette skyldes mukosale sår i tarmslimhinnen (9). Det er en sjelden sykdom hos friske barn, og sykdomstilfellene har en nær assosiasjon med syklisk nøytropeni. Det har en mortalitet på 80%, symptomer er magesmerter og feber, og må behandles raskt (8). Bestefar hadde et relativt mildt sykdomsforløp som ung. Han hadde ingen innleggelser, og hovedplagene var relatert til after i munnen. Far derimot hadde en periode med hyppige innleggelser fra 5-8års alder. Han var da hovedsakelig plaget av magesmerter, oppkast, diare og feber. Han var under innleggelsene

ikke kritisk dårlig, og det var ingenting da som tilsa at han hadde den alvorlige formen for enterokolitt.

Vi har vært i den unike situasjonen at sønn i familien har fått påvist mutasjon i ELA- 2 genet allerede i fosterlivet. Med den kunnskap at bestefar og far også har sykdommen har vi kunnet følge sønn tett både klinisk og med blodprøver for å se hvordan han utvikler seg. I utgangspunktet har man lite data om hvordan forløpet er de første leveårene hos barn med sykdommen. En studie publisert i 96` viser tendenser til at mange spebarn ikke har særlig symptomer før 6-9 mnds alder. I et av tilfellene begynner det ene barnet ”å sykle” symptommessig de første ukene av livet. Blodprøver var da ikke tatt på disse (1). Man kan se fra andre studier at det er litt variert når de første symptomene starter, men ofte innen barnet er 1 år (7).

Vi ser at sønnen ved fødsel hadde normale blodverdier, men han lå allerede lavt i nøytrofile de neste 4-5 månedene uten sykling. Ved 6 ukers hyppig blodprøvetaking da han var 6 mnd gammel så man heller ingen tendens til sykling og de nøytrofile lå lavt under 0,6. Frem til i dag 4 år gammel er de nøytrofile granulocytene fortsatt lave i de friske periodene. De ligger vanligvis under 1, men han har hatt en måling på 1,47. Det har blitt stilt spørsmål om han kan ha en kongenital nøytropeni, men med bakgrunn i familiehistorien har dette blitt vurdert til å ikke være sannsynlig. Fra 2-3 års alderen har han i tillegg fått en syklende klinikk med after, feber og slapphet som man ser ved syklisk nøytropeni.

Selv om sønnen har lave nøytrofile i friske perioder, stiger de ved noen av sykdomstilfellene han har. De stiger da ofte til mellom $1-5 \times 10^9/L$, for deretter å synke raskt igjen. Ved det siste tilfellet får han en infeksjon etter en tonsillektomi i begynnelsen av en frisk periode. De nøytrofile stiger da raskt med en gang slik at man ser at beinmargen responderer på infeksjon. Samtidig faller verdiene raskt igjen og det blir klart at beinmargen har små reserver.

Det er bare tatt hyppige blodprøver av sønnen da han var 6 mnd, og det er derfor ikke blitt påvist at han sykler utfra blodprøvene. Derimot har han fra 2-3 års alderen fått typisk syklende klinikk. Gentesten er ikke spesifikk for syklisk nøytropeni da kongenital nøytropeni også kan skyldes mutasjoner i ELA-2 genet (5, 9). Det er ønskelig å finne en spesifikk gentest slik at det ikke er nødvendig med så hyppig blodprøvetaking.

Ofte vil det også være oscillasjoner av blodplater, monocytter og eosinofile som korrelerer med periodene med nøytropeni, men ikke alltid samtidig som disse. Noen ganger også retikulocytter og lymfocytter. I kontrast til nøytrofile vil de som regel gå fra normale til høyere verdier. Monocyttene vil sykle motsatt enn de nøytrofile og det vil gi en monocytose når de nøytrofile er lavest (1). Hos far fant man dette typiske bildet da han var 32 år (figur 3). Det ble tatt hyppige blodprøver av far da han var innlagt som 7 åring. I denne perioden er det vanskelig å vurdere om man ser regelmessig sykling da han generelt var mye syk. Hos bestefar har vi ikke mange blodprøver slik at man ikke har sett sykling av nøytrofile granulocytter.

Sønnen har ennå ikke hatt store infeksjonsproblemer, og det gjenstår å se om han kommer til å følge bestefar eller far i sykdomsforløp. Særlig i forhold til at det observeres at bestefar hadde mindre infeksjonstendens enn far, samt at far hadde en periode mellom 5-13 år med gjentatte innleggelser med magesmerter, oppkast og feber. I noen familier har enkelte familiemedlemmer mer alvorlig sykdomsuttrykk enn andre; det er ukjent hvorfor det er slik (1).

Det er vist god effekt av bruk av G-CSF hos de med SCN (3,4,5). I 1995 ble SCNIR organisert for å kunne overvåke og forstå bedre de sjeldne sykdommene som gir nøytropeni og for å følge dem under behandling med G-CSF. I registeret følges pasienter med SCN, og flere enn 90% blir behandlet med G-CSF med en median dose på 3.33 microg/kg hver dag. Under observering av disse ser man en nedgang i innleggelser og bruk av antibiotika, færre symptomer og infeksjoner og en forbedring av pasientenes livskvalitet. Det er i tillegg få bivirkninger ved behandlingen, men de vanligste er osteoporose/osteopeni. Utvikling til myelodysplastisk syndrom og akutt myelocytisk leukemi skjer hos noen men bare ved kongenital nøytropeni. I tillegg er det ukjent om det er G-CSF som disponerer for leukemi, eller om sykdommen i seg selv uansett vil utvikle seg i denne retningen over tid. Det er observert få tilfeller ved syklisk nøytropeni. Pasientgrunnlaget er ennå for lite til å konkludere med at leukemi ikke forekommer ved syklisk nøytropeni, men antallet som er observert er lavt og regnes som enkelttilfeller som allikevel ville oppstått hos en normalbefolkning. Studiene tyder på at det ikke er noen forskjell om de behandles med G-CSF eller ikke i forhold til denne risikoen (3,4,5).

David Dale, en av verdens fremste forskere på syklisk nøytropeni skriver i en ”review” artikkel fra 2011 at det ikke er nødvendig for alle å behandles med G-CSF. Noen har få

symptomer og da er det unødvendig med behandling. Pasientens sykehistorie er den beste indikator for om pasienter bør behandles og om det kan forbedre livskvaliteten (5).

Litteraturhenvisninger

1. Palmer Se, Stephens K, Dale DC. Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *American journal of medical genetics*. 1996; 66:413-422.
2. Freedman MH, Alter BP. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias. *Semin Hematol*. 2002; 39:128-133.
3. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol*. 2002; 39:89-94
4. Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG, Pracht G, Bonilla MA, Boxer L, Freedman MH, Donadieu J, Kannourakis G, Alter BP, Cham BP, Winkelstein J, Kinsey SE, Fier CJ, Zeidler C, Welte K. The severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-year follow-up report. *Support Cancer Ther*. 2006; 3:220-31.
5. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Tret Res*. 2011; 157:97-108. Review.
6. Pernu HE, Pajari UH, Lanning M. The importance of regular dental treatment in patients with cyclic neutropenia. Follow-up of 2 cases. *J Periodontol*. 1996; 67(4): 454-9.
7. Dale DC, Hammond WP IV. Cyclic neutropenia: a clinical review. *Blood reviews*. 1988; 2:178-185.
8. Joseph, Halberthal, Sweed, Bialik, Shoshani, Etzioni. Clostridium septicum infection in children with cyclic neutropenia. *Journal of Pediatrics*. 1997; 131:317-319.
9. Bellanné- Chantelot, Clauin, LeBlanc, Cassinat, Rodrigues-Lima, Beaufils, Vaury, Barkaoui, Fennetau, Maier-Redelsperger, Chomienne, Donadieu. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expressions of neutropenia. *Blood*. 2004; 104:4119-4125.