

# Congenitalis neutropenia – esetbemutató

Barta Klára oh.<sup>1</sup>, Ádám Attila oh.<sup>1</sup>, Horváth Adrienne<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Általános Orvosi Kar, <sup>2</sup>1. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

## Neutropenia congenitală – prezentare de caz

În neutropenia congenitală (NC) maturarea neutrofilelor se oprește în stadiul de promielocit. Scopul lucrării este accentuarea importanței diagnosticului precoce. Prezentare de caz: *I. Caz* Bolnava V.A. (5 ani) de la vârsta de cinci luni acuză pneumonie, boală diareică acută recidivantă, anemie, leucocitoză și neutropenie. A fost diagnosticată cu leucemie acută limfoblastică dezvoltată pe terenul unei NC. A urmat un tratament conform protocolului. De la terminarea tratamentului se află în remisie. *II. Caz* Bolnavul T.V.D. de 14 ani, prezintă de la vârsta de 4 luni repetate infecții ca: gingivo-stomatite, mucozite, pneumonii, otite medii, în ciuda tratamentelor etiologice rezultă hipoacuzie. *III. Caz* B.K., în vârstă de 15 ani, se internează pentru investigarea infecțiilor repetate, pe care le are de la vârsta de 3 luni. Investigațiile evidențiază NC și anemie feriprivă. Neutropenia congenitală este o boală rară, ereditară, care se manifestă încă din perioada de sugar prin diverse infecții. Administrarea Neupogenului dă rezultate încurajatoare. Sunt frecvente transformările maligne.

Cuvinte cheie:

## Congenital neutropenia (CN)

Congenital Neutropenia (CN), the maturation of the neutrophils stops at promyelocyte stage. The aim of the study: emphasizing a timely diagnosis. *Case 1:* V.A a 5-year-old girl presents from the age of 5 months: pneumonia, acute persistent diarrhea, anemia, leukocytosis and neutropenia. She was diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia developed on the field of CN. Treatment was administered. Since the completion of the treatment she has remained in remission. *Case 2:* T.V.D. a 14-year-old boy presents from the age of 4 months recurrent infections: gingivitis, stomatitis, mucositis, pneumonias, otitis media. Hypoacusis results despite etiologic treatment. *Case 3:* 15 year-old girl B.K. is admitted to hospital for the investigation of the recurrent infections from the age of 3 months. The investigations show CN, iron deficiency and anemia. NC is a rare disease that manifests itself by various infections since childhood. The administration of Neupogen is giving encouraging results. Malignant transformation is frequent.

Keywords:

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (2): 106-10

www.orvtudert.ro

Súlyos neutropeniának nevezzük azt az állapotot, amikor a perifériás vérben az abszolút neutrofil szám  $500/\text{mm}^3$  alá csökken. A neutropeniák nagy csoportjába több kórkép tartozik, egyesek veleszületettek, mások szerzetek, de az etiológiától függetlenül közös jellemzőjük a gyakran jelentkező, súlyos lefolyású bakteriális és gombás fertőzések, amelyek elsősorban a nyálkahártyákat és bőrt érintik (tályogok, fekélyek, kiütések, lassan gyógyuló sebek, perirektális fertőzések) de sepsis, meningitis pneumoniák is gyakran előfordulnak.

A normál neutrofil szám a perifériás vérben kor függő, így 1 éves korig  $1000/\text{mm}^3$ , 1 éves kor fölött pedig  $1500/\text{mm}^3$  az alsó határ [2]. A granulocyták a csontvelői prekurzorokból képződnek. A szervezet granulocytái 3 térben helyezkednek el: a csontvelőben, perifériás vérben és a szövetekben. A perifériás vérben levő neutrofileknek csak a fele kering, másik fele az erek endotheliumához kötődve a tartalékok (marginalis pool) képezi. Körülbelül 6-8 óra múlva a neutrofilek elhagyják a vérkeringést és a szövetekbe jutnak, ahol bizonyos hatásokat fejtenek ki, majd elpusztulnak [4].

A súlyos neutropenia incidenciája 3,4 eset/1.000.000 személy/év.

A neutropenia okai sokfélék, lehetnek veleszületettek és szerzetek, a congenitalis formák immunodeficienciákkal és fejlődési rendellenességekkel társulhatnak.

**Immunhiányos állapotokkal társuló congenitalis neutropeniához** tartoznak az X-hez kötött agammaglobulinaemia, izolált IgA hiány, hiper IgM szindróma, dysgammaglobulinaemiák mellett előforduló neutropeniák. Elektív kezelé-

sük immunoglobulin adásból áll.

**Congenitalis vagy krónikus neutropeniák** csoportjába sorolják a *Kostmann-szindrómát* (súlyos congenitalis neutropenia), a *ciklikus neutropeniát* és a *krónikus benignus neutropeniát*.

A *súlyos congenitalis neutropeniát* (*Kostmann-szindróma*) Rolf Kostmann írta le először 1956-ban egy svéd vérrokon családban. A betegek korán jelentkeztek, néhány hónapos korban fellépő súlyos bakteriális fertőzésekkel, amelyek főleg a bőrre és nyálkahártyára lokalizálódtak, a vérben a neutrofilek abszolút száma  $200/\text{mm}^3$  alatti volt. A csontvelőben a myeloid elemek érése korai szakaszban, a promyelocytá vagy myelocytá fázisban megáll, nem képződnek karéjzott, érett, funkcionális elemek. Kostmann-szindrómában több génhibát mutattak ki, mint pl. az ELA 2 leukocytá elastase gén mutációját, a GFII gén mutációját stb. A javasolt kezelési mód a granulocytá kolónia-stimuláló faktor (G-CSF) adása, habár ismert a myelodysplasiás szindróma/leukémia irányába történő átalakulás veszélye [3].

A *ciklikus neutropeniát* az jellemzi, hogy 21 napos időközönként egy 3-5 napot tartó, súlyos neutropenia jelentkezik, ami klinikailag fertőzésekben nyilvánul meg. Úgy tűnik, hogy ugyanazon génmutációk okozzák, mint a Kostmann-szindrómát. A prognózis általában kedvező, de az esetek 10%-ában súlyos infekciókkal kell számolni. A javasolt kezelése a G-CSF adása.

A *krónikus benignus neutropenia* az autoimmun gyermekkori neutropenia szinonimája. Ez a leggyakoribb formája a gyermekkorban észlelt neutropeniáknak, incidenciája 1/100.000 személy/év. A neutrofileket specifikus antitestek pusztítják el. Főleg az első 2-3 életévben észleljük, közepes/enyhe bakteriális fertőzésekben nyilvánul meg, mint pl. bőrfertőzések, ismétlődő középfülgyulladások. A neutrofilel ellenes ellentesteket sokszor nehéz kimutatni [2].

Barta Klára

Mezőbánd – Band, jud. Mureș  
str. Meșterilor 48  
e-mail: bklara86@yahoo.com

A fenotípus anomáliával társuló neutropeniák csoportjába tartozik a Schwachman-Diamond-szindróma, haj-porc hypoplasia, congenitalis dyskeratosis, Barth és Chediak-Higashi-szindróma.

Az infekciók a leggyakoribb okai a szerzett neutropeniáknak.

Tápanyag hiány, mint a folsav, réz és B<sub>12</sub> vitaminhiány is okozhat neutropeniát.

Egyes gyógyszerek, mint pajzsmirigy túltengés szerei, antibiotikumok, anticonvulsivumok, antihisztaminikumok, fájdalomcsillapítók is okai lehetnek a neutropeniának.

A neutropeniás beteg kezelése szupportív és etiológiai. Fontos a szájüreg és nyálkahártyák valamint a bőr gondos ápolása. Kerüljük a székrekedést és a végbél hőmérőzést. Láz esetén a bakteriológiai-, gomba-leoltások után mielőbb bevezetjük a széles spektrumú intravénásan adagolt antibiotikumokat mono- vagy bi-terápiában, a neutropeniás időszak lerövidítésére G-CSF adása szükséges (filgrastim vagy sargramostin/pegfilgrastim) [1].

**Céltűzés:** hangsúlyozni a congenitalis neutropenia korai diagnózisának fontosságát.

**Anyag és módszer:** a Marosvásárhelyi 1. sz. Gyermekgyógyászati Klinika beteganyagában a 2003-2007 között előforduló congenitalis neutropeniás betegek adatait dolgoztuk fel.

## Esetbemutatók

**I. eset.** V. A. nőnemű beteg időre született fiziológiás terhességből, 3200 g-mal, 9/1-es APGAR scorral. A súlyos fertőzések 4 hónapos korában kezdődtek, az anyatejes táplálás beszüntetésekor. Magas láz, sápadtság, hasmenés, köhögés miatt veszik fel a 2. sz. Gyermekgyógyászati Klinikára, pneumónia, hasmenéses betegség, vashiányos anémia, II. fokú kiszáradás diagnózisokkal. Salmonellás beteggel kerül kapcsolatba és hamarosan nála is megjelennek a véres székletek, ekkor a Fertőző Klinikára teszik át, ahol a perifériás vérkenetben feltűnik a 10%-os alacsony neutrofil szám. Öt hónapos korában újra a gyermekklinikára kerül felvételre láz, sápadtság, köhögés miatt. A 4-ik kórházi felvétel 6 hónapos korában történik az 1. sz. Gyermekgyógyászati Klinikára malignus haemopathia gyanúja miatt, sápadtság, hepatosplenomegalia tünetekkel. A laboratóriumi vizsgálatok leukocytosist 21.600/mm<sup>3</sup>, normochrom, normocytaer anaemiát Hgb 8,8 g%, Htc 25%, thrombocytá 128.000/mm<sup>3</sup>, a perifériás vérkenetben S 2%, Eo 1%, Ba 1%, Mo 11%, Ly 83%, atípusos lymphocytá 2%. A csontvelő vizsgálat 35%-os blasztos beszűrődést mutatott ki: lymphoblastokkal és monoblastokkal. A blasztok 45%-a citokémiailag peroxidáz pozitív, a PAS reakció nem volt értékelhető. A blasztok immunológiai vizsgálata 17% mielo-monoblastot: CD33+, CD13+, HLA-DR+, CD4+ és 20% pre-B lymphoblastot: CD19+, CD20+, HLA-DR+, CD10+, CD22+, CD34+ mutatott. A csontvelő citogenetikai vizsgálata valamint a kezdeti liquorvizsgálat is negatív volt. Kezelését az ALL-BFM-95 protokoll szerint kezdtük és 6 hét után a beteg teljes remisszóba került. A kezelés alatt gyakori, súlyos fertőzések

seken esett át: Staphylococcus epidermidis okozta katéter sepsis, alsó végtag trombophlebitis centralis vénás katéter beültetése után. A kezelést a Miskolci Gyermekklinika Onkológiai Osztályán (Magyarország) folytatta, egészen a fenntartó kezelésig, és ugyanott állították fel a Kostmann-szindróma diagnózist ismételt csontvelő vizsgálatok és az állandó súlyos neutropenia fennmaradása alapján. A fenntartó kezelése alatt is gyakoribbak voltak a súlyos fertőzések: perianalis tályog, comb cellulitise, furunculosis. A leukémia kezelését 2005 novemberben fejezte be, azóta teljes remisszóban van, a neutropenia változatlan, az utolsó vérkép eredménye: L 5200/mm<sup>3</sup>, S 2%, Eo 23%, Mo 30%, Ly 45%.

**II. eset.** T.V.D., 10 éves fiú beteg, 2005 márciusában kerül osztályunkra, akinél a 4 hónapos korától fennálló szájüregi fertőzések, krónikus középfülgyulladás, mastoiditis, bőr és légyszív fertőzések, pneumóniák háttérben a veleszületett neutropenia diagnózist állítottunk fel. Neutrophil granulocytá arány alacsony volt (3%, abszolút granulocytá szám 500/mm<sup>3</sup>). A csontvelő aspirátum normális sejttartalmú, a granulocytá sorban a fiatal alakok dominálnak, hiányoznak az érett alakok, az erythroblast és a megakariocytá sorok épek. A további megfigyelést és szükség szerinti kezelését a Jászvárosi (Iași) Gyermekgyógyászati Osztályon végezték (többszöri kórházi beutalás stomatitis, gingivitis, staphylococcus fertőzések miatt). A Neupogen kezelésre jól reagált, az abszolút granulocytá szám növekedett (120-336-667/mm<sup>3</sup>). A Marosvásárhelyi Gyermek Onkohematológiára fáradékonyág, étvágytalanság, testsúlycsökkenés, hosszan tartó lázas állapot és bőrfertőzések miatt kerül vissza 2007 novemberében. A szükség szerint alkalmazott antimikrobás kezelésből és granulocytakoloniasztimuláló faktor adásából álló terápia javított a beteg állapotán, de fenn áll a csontvelő átültetés lehetősége is.

**III. eset.** K.B., 14 éves leánybeteg, második gyermekként, zavartalan terhességből, normális időre, 3800 grammal, per vias naturales született. Perinatális adaptációja zavartalan. Kötelező védőoltásait szövődmény nélkül megkapta. Anamnézisében csecsemőkorától recidiváló bőr és légyszív fertőzések, ismétlődő pyelonephritis, légúti fertőzések miatt többszörös hospitalizációk szerepelnek. 2007 novemberében kerül osztályunkra. Felvételekor fizikális vizsgálattal stomatitis, gingivitis, submandibuláris és laterocervicalis nyirokcsomó-duzzanat, hepatomegalia volt észlelhető egy gyenge általános állapotú betegnél. Rutin laboratóriumi vizsgálatokkal csökkent fehérvérsejtszámot (2,91 G/l) és 0,5 %-os neutrophil granulocytá arányt mutattunk ki. A szérum immunglobulin-izotípus-szintjeit a korának megfelelő tartományban találtuk. Az össz-komplement aktivitás eltérés nélküli. Infekciós gócot identifikálni nem tudtunk, bakteriológiai leoltások negatívak voltak. A csontvelő aspirátum lelete: gazdag csontvelő; granulocytá sor 46%-os, az érett sejtvonal hiányzik, a myelocyták és metamyelocyták 10%-ban tartalmaztak eozinofil szemcséket. Az erythroblast sejtsor 26%-os, kb. 20%-ának a citoplazmája rongyos. A megakariocytá sejtsor normál aspektusú. A klinikai és paraklinikai vizsgálatok alapján a súlyos

congenitalis neutropeniát kórisméztük, melyet a kezelési stratégia eredményessége is megerősített, a kis beteg állapota látványosan javult Neupogen adására (az abszolút értékben vett granulocytá érték 0,25 G/l-ről 0,81G/l-re növekedett). További citogenetikai vizsgálatok szükségesek.

## Megbeszélés

A szükség szerint alkalmazott antimikrobás kezelésből és granulocytakolónia-stimuláló faktor adásából álló terápia lényegesen javítja a túlélést.

A leggyakrabban izolált kórokozók a *S. aureus*, az *E. coli* és a *P. aeruginosa*. A lázas, neutropeniás beteg infekcióinak kezelése során az alapbetegséget, a járulékos veszélyeztető tényezőket és a helyi epidemiológiai viszonyokat egyaránt figyelembe kell venni és lehetőség szerint testre szabott, a rizikó szerint mérlegelt antiinfektív terápiát kell alkalmazni.

A G-CSF (Filgrastim, Lenograstim) parenteralisan adható haemopoeticus növekedési faktor; a klinikai gyakorlatban a képződés és differenciálódás serkentése révén kedvezően befolyásolhatja a neutropeniás állapotokat és bizonyos mértékig megelőzheti a fellépő infekciós szövődményeket. A súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegek termelnek ugyan G-CSF-et, de ismeretlen okokból ez nem fejt ki a megfelelő hatását a vérben keringve, ehhez extra adag G-CSF (kezelésként) szükséges.

Néhány veleszületett neutropeniás betegnél (9-10%) a kromoszómákban és a G-CSF receptorokban bekövetkező változások utalhatnak akut myeloid leukémiás vagy myelodysplasiás szindróma átalakulásra [1], ezért a csontvelő és G-CSF receptor vizsgálatokat valamint citogenetikai analízist évente kell ismétetni. A malignus transzformáció a következő szerzett citogenetikai rendellenességekkel tár-

sul: a 7 kromoszóma részleges vagy teljes hiánya és a 21 kromoszóma triszómiája. Nem igazolható oki összefüggés a kolónia-stimuláló faktoros terápia és a leukémia kialakulása között. Feltételezhető, hogy a G-CSF-terápia hatására javuló túlélés időt enged a betegségre jellemző leukémiás predispozíció kifejeződésére. A tartós G-CSF-terápia a congenitalis neutropeniában megelőzheti az őssejt-átültetést, amelyet manapság csak néhány, jól megválasztott esetben végeznek el. Őssejt-átültetés javasolt akkor, ha a G-CSF nem hat, vagy csak igen nagy adag (> 40-50 µg/kg) mellett jelentkezik terápiás hatás. A G-CSF-receptor mutációja vagy kromoszóma-eltérés a malignus transzformáció veszélyét vetíti előre, ezért ilyen esetekben szintén transzplantáció javasolt.

**Következtetés:** A congenitalis neutropenia ritka, súlyos betegség, mely csecsemőkorban különböző fertőzések formájában nyilvánul meg. Gyakoriak a malignus elváltozások.

## Irodalom

1. Badolato R., Fontana S., Notarangelo L.D. et al. – *Congenital Neutropenia: Advances in Diagnosis and Treatment*, Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004, 4(6):523-521.
2. Susumu I. – *Autoimmune and Chronic Benign Neutropenia*, eMedicine Specialties Pediatrics: General Medicine Hematology, <http://emedicine.medscape.com>, megtekintve: 2009.03.18.
3. Tankersley S.M. – *Kostmann Disease*, eMedicine Specialties, Pediatrics, Allergy And Immunology, <http://emedicine.medscape.com>, megtekintve: 2008.11.11.
4. Watts R.G. – *Neutropenia*. In: Lee G.R., Foerster J., Lukens J. et al. – *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol 1. 10th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1999: 1862-1888.
5. Zeidler C., Boxer I., Dale D.C. et al. – *Management of Kostmann Syndrome in the G-CSF Era*, British Journal of Haematology, 2000, 109, 490-495.
6. Young N.S. – *Agranulocytosis*, JAMA. 1994, 271(12):935-938.