

Kostmanns syndrom till stor del klarlagt – genom svensk forskning

50 år sedan Rolf Kostmanns banbrytande arbete om svår medfödd neutropeni



GÖRAN CARLSSON, med dr, överläkare, barncancerforskningsenheten, institutionen för kvinnor och barns hälsa, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Solna goran.carlsson@ki.se

DANIEL GARWICZ, med dr, leg läkare, enheten för klinisk kemi, institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

MAGNUS NORDENSKJÖLD, professor, överläkare, enheten för klinisk genetik, institutionen för molekylär medicin och kirurgi,

Karolinska Universitetssjukhuset Solna

BENGT FADEEL, docent, leg läkare, enheten för biokemisk toxicologi, Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet

JAN PALMBLAD, professor, överläkare, institutionen för medicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

JAN-INGE HENTER, professor, överläkare, barncancerforskningsenheten, institutionen för kvinnor och barns hälsa, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Solna; samtliga Stockholm

Rolf Kostmann var den första barnläkaren i Norrbotten. Han var verksam vid Bodens garnisonssjukhus och ansvarig för barnsjukvården där mellan 1942 och 1952 [1]. I februari 1949 remitterades en 1,5 månader gammal flicka till öronkliniken vid sjukhuset för otit och mastoidit [2]. Två veckor senare blev hon av Kostmann inlagd på barnkliniken på grund av hög feber och ett flertal bölder. Odlingar från blåsor och sår visade *Staphylococcus aureus*. En tillfällig förbättring sågs efter behandling med streptomycin, men barnet levde bara i ytterligare tre månader innan infektionerna blev för svåra.

Upprepade blodprov visade en bestående agranulocytos. I benmärgen förelåg en stark mognadshämning av myelopoesen med stopp efter promyelocytstadiet.

Flickan var nionde barnet i en familj från Överkalix, där fyra barn tidigare dött vid 1 månads ålder. Tre av dessa barn hade bölder några veckor före sin död.

Första fallen rapporteras

I en artikel i Svenska Läkartidningen 1950 [2] beskrev Rolf Kostmann detta barn och ytterligare åtta barn med bölder som dött före 3 månaders ålder i samma släkt, alla från Överkalix kommun. Eftersom det rörde sig om en sällsynt sjukdom begränsad till en familj och eftersom föräldrar och syskon var friska, bedömde Kostmann att sjukdomen var medfödd och nedärvdes recessivt. Han fann också att det fanns släktskap mellan flera föräldrapar i släkten. Ärftlig agranulocytos var tidigare inte beskriven, och Kostmann blev därmed den förste i världen att beskriva svår kronisk neutropeni som ärftlig.

I sin läsvärda självbiografi »Regementsbarnläkaren« [1] skriver Kostmann att han hade sökt flera tjänster i södra Sverige, men blivit förbigången av disputerade kolleger. Kostmann förstod nu att han här funnit ett ämne till avhandling för sin egen del, och han tog tillfället i akt, men han kunde troligen inte inse vilken betydelse denna avhandling skulle komma att få internationellt.

Redan 1952 flyttade Kostmann till Norrköping för att bli klinikchef vid barnkliniken (Fakta 1). Detta illustrerar hur värdefullt det kan vara med yttre krav på vetenskaplig aktivitet hos kliniskt verksamma personer, hur viktigt det är att tillfällen tas till vara för detta och vilken betydelse det kan få både personligt och vetenskapligt.

I sin avhandling 1956 [3] redogjorde Kostmann för sex barn med agranulocytos och åtta barn som avlidit, troligen av agranulocytos utifrån anamnes och släktskap. Han kallade sjukdomen »infantil genetisk agranulocytos«. År 1975 rapporterade Kostmann om ytterligare tio barn med samma diagnos och ursprung [4].

Omkring 25 år senare rapporterade vår grupp om ytterligare fem patienter med Kostmanns syndrom och med anknytning till den släkt som Kostmann själv beskrivit [5]. Totalt har 25 individer med sjukdomen kunnat knytas till en gemensam släkttavla (Figur 1). Kostmann antog redan 1950 att sjukdomen nedärvdes autosomalt recessivt. År 1984 kunde Iselius och Gustavsson visa att sjukdomen sannolikt orsakats av en anfader från Överkalix [6]. De uppskat-



Barnläkaren Rolf Kostmann var banbrytare, han blev först i världen med att beskriva svår kronisk neutropeni som ärftlig. Bilden, som visar Kostmann i Norrbotten 1948, är från hans självbiografi »Regementsbarnläkaren« (Findus; 1980). (Publiceras med tillstånd av Findus.)

SAMMANFATTAT

Rolf Kostmann beskrev för 50 år sedan en ärftlig form av svår neutropeni. Sjukdomen kallas idag Kostmanns syndrom. Patienter med denna sjukdom överlever numera till vuxen ålder tack vare behandling med rekombinanta tillväxtfaktorer.

Den bakomliggande patogenesen har delvis fått sin förklaring genom svenska forskningsinsatser i Kostmanns fotspår; bl a har vi visat på ökad apoptos av förstadier till neu-

trofila granulocyter i benmärgen hos dessa patienter. **Kostmanns syndrom** medför ökad risk för utveckling av myelodysplastiskt syndrom/akut myeloid leukemi. Dessutom finns en risk för svår parodontit, trots normalisering av antalet neutrofiler genom tillväxtfaktorbehandling. På grund av risken för sekundära maligniteter rekommenderas årliga benmärgskontroller förutom regelbundna tandläkarkontroller.

FAKTA 1. Rolf Kostmann – barnläkare och banbrytare

Rolf Kostmann föddes 18 september 1909. Läkarstudierna bedrev han i Stockholm, och han erhöll sin läkarexamen 1937 vid Karolinska institutet. Specialistutbildningen i pediatrik genomförde han mellan 1937 och 1941 vid Norrulls barnsjukhus i Stockholm.

Vid 32 års ålder, 1942, utnämndes Kostmann till regementsläkare vid Norrbottens regemente och till överläkare för en planerad barnklinik vid Garnisonssjukhuset i Boden. Kostmann var verksam på barnkliniken i Boden fram till 1952. Under tiden fram till

1946 var han den ende barnläkaren i Norrbotten, och han planerade då för den första barnavdelningen i Boden, som invigdes 1946.

Från 1952 och fram till sin pensionering 1972 var han klinikchef och överläkare vid barnkliniken i Norrköping. Han fortsatte dock att sköta några barnavårdscentraler fram till sin död 1982.

År 1956 försvarade Rolf Kostmann sin avhandling »Infantile genetic agranulocytosis. A new recessive lethal disease in man« vid Uppsala universitet.

tade att fem generationer eller 350 år gått sedan mutationen uppträdde hos anfadern.

Syftet med denna artikel är dels att lyfta fram Rolf Kostmanns banbrytande insats, dels att informera om vår forskning i Kostmanns fotspår och vilken betydelse forskning kring sällsynta sjukdomar kan ha för den medicinska kunskapen i ett större perspektiv. Vi vill dessutom göra våra läsare uppmärksamma på viktiga aspekter vid omhändertagande av såväl barn som vuxna med sjukdomen svår medfödd neutropeni.

Definition

Definitionen av neutropeni är absolut neutrofilantal (absolute neutrophil count, ANC) $<1,5 \times 10^9/l$ [7]. ANC mellan 1,0 och $1,5 \times 10^9/l$ kallas lätt neutropeni och ger sällan problem med ökade infektioner. Neutrofilantal mellan 0,5 och $1,0 \times 10^9/l$ kallas måttlig neutropeni, och här ses ett ökat antal bakteriella infektioner i hud och luftvägar. Allvarliga och mer frekventa infektioner uppstår oftast först när ANC är $<0,5 \times 10^9/l$, och detta definieras som svår neutropeni. Ibland talar man om agranulocytos vid ANC $<0,2 \times 10^9/l$. Kronisk neutropeni brukar definieras som neutropeni som har varat i mer än 3–6 månader [7].

Neutropeni kan vara medfödd eller förvärvad [8]. Medfödd neutropeni är ovanligt och innefattar en heterogen samling sjukdomar med olika nedärving och klinik (Fakta 2). Svår medfödd neutropeni förekommer hos 1–2 per miljon invånare [9]. Den är

FAKTA 2. Differentialdiagnoser vid neutropeni

Medfödda neutropenier

- Kostmanns syndrom
- Cyklisk neutropeni
- Myelokatexis
- Chédiak–Higashis syndrom
- Inborn errors of metabolism
- Shwachman–Diamonds syndrom
- Glykogeninlagringssjukdom typ 1B
- Metylmalonsyrauri
- Barths syndrom
- Immunbrist
- Hyper-IgM-syndromet
- WHIM-syndromet
- Agammaglobulinemi
- Svår kombinerad immundefekt

- Alloimmun neutropeni
- Large granular lymphocyte (LGL)-syndrom

Infektioner

- Virusinfektioner (t ex influensa, parvovirus, hepatit, HIV, Epstein–Barr-virus)
- Malaria

Övrigt

- Brist på vitamin B₁₂ eller folsyra, anorexi
- Läkemedel (cytostatika, penicillin m fl)
- Leukemi (ofta påverkan även på andra cellinjer)
- Aplastisk anemi (ofta påverkan även på andra cellinjer)

Immunologiskt betingad neutropeni

- Autoimmun neutropeni

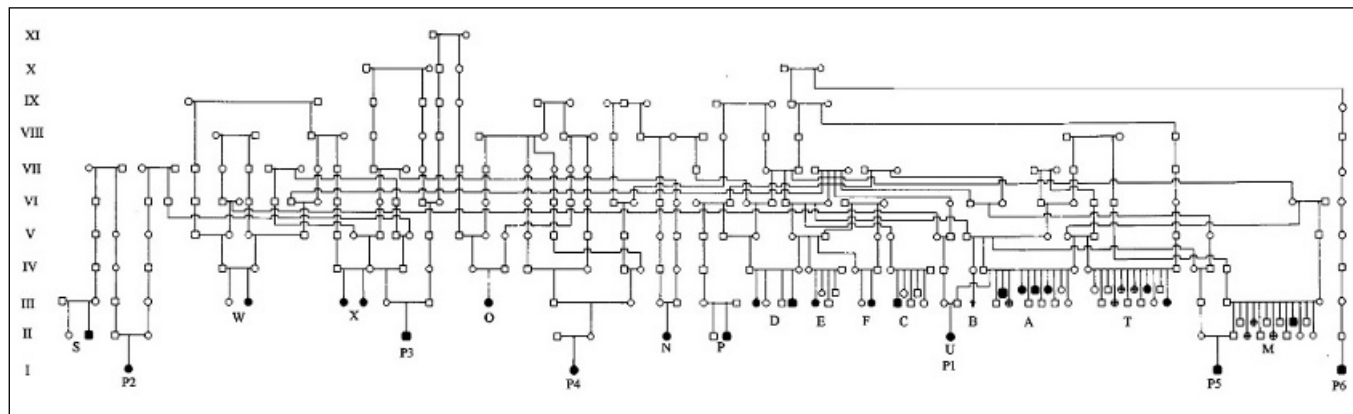
oftast sporadiskt förekommande men kan nedärvas både autosomt recessivt och dominant. Se Fakta 3 angående diagnostik.

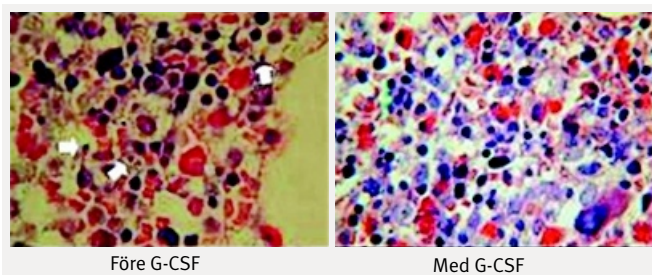
Klinik

Patienter med Kostmanns syndrom får svåra bakteriella infektioner under första levnadsåret, ofta under de första levnadsåren, exempelvis en navelfektion neonatalt. De första infektionerna är ofta i hud- och slemhinnor med flegmone, abscesser och smärtsamma aftösa munsår. Öroninflammationer och luftvägsinfektioner är heller inte ovanliga. Om infektionerna inte antibiotikabehandlas adekvat utvecklas de ofta till livshotande septiska infektioner. Odlingar visar ofta stafylokocker eller streptokocker, men även Pseudomonas och svamp. Barnen uppvisar ofta ett påverkat allmäntillstånd och dålig tillväxt till följd av infektionerna. Upprepade blodprov visar bestående ett ANC-värde $<0,2 \times 10^9/l$. Förutom neutropeni förekommer ofta lätt anemi, monocytos och eosinofili samt polyklonal hypergammaglobulinemi. I benmärgen ses ett mycket typiskt mognadsstopp i myelopoesen vid promyelocyt-/myelocytstadiet [9, 10]. Antalet promyelocyter kan vara lätt ökat, men myeloida celler efter myelocytstadiet är ovanliga.

Innan de första mjölkttänderna kommer har barnen ofta fula

Figur 1. Släkttavla över »Kostmann-familjen«. Tavlan är baserad på den som Kostmann publicerade 1956 och som han sedan uppdaterade 1975 och vi kompletterade 2001. Bokstäverna tillhör familjer som Kostmann beskrev, P1–P6 är de patienter vi rapporterade om 2001. (Figuren publiceras med tillstånd av Acta Paediatrica [5].)





Figur 2. Ökat antal apoptotiska celler (indikeras av pilarna i vänstra bilden) i benmärgsklossar från en patient med Kostmanns syndrom tagna före start av behandling med granulocytcolonistimulerande faktor (G-CSF). Med G-CSF (högra bilden) ses relativt få apoptotiska celler. (Figuren publiceras med tillstånd av The American Society of Hematology [35].)

och smärtsamma aftösa sår i munhålan, ibland med nekros. När tänderna kommer blir inflammationen kronisk och kan utvecklas till tidig tandlossning, ibland redan i förskoleåldern [11]. Vid tidig kronisk gingivit hos barn bör neutropeni eller neutrofilfunktionsdefekt misstänkas.

Differentialdiagnoser

Differentialdiagnoser till Kostmanns syndrom utgörs av ett antal andra medfödda sjukdomar liksom vissa förvärvade sjukdomar (Fakta 2). Cyklisk neutropeni karakteriseras av neutropeni var tredje vecka [12]. Denna sjukdom kan misstänkas om infektioner uppträder regelbundet, ofta med sjukdomskänsla, feber och aftösa sår var tredje vecka. För att ställa diagnos krävs ANC-analyser tre gånger i veckan under 6 veckor.

Vid myelokatexis ses neutropeni perifert, men i benmärgen ses hyperplasi av myeloida celler utan mognadsstopp [13]. Vid infektioner kan ofta neutrofiler mobiliseras.

Chédiak-Higashis syndrom kännetecknas av partiell albinism och abnormt stora granula i neutrofilerna [14]. Vid Shwachman-Diamonds syndrom ses exokrin pankreasinsufficiens, kortväxthet, utvecklingsförsening och skelettanomaliteter [15].

Patienter med glykogeninlagringssjukdom typ 1B har förutom neutropeni även problem med hypoglykemi, hepatomegali, kramper och malnutrition [16]. Hyper-IgM-syndromet och flera andra medfödda immunbrister är ofta förknippade med neutropeni, men den är då sällan uttalad [17]. WHIM-syndromet omfattar vårtor, hypogammaglobulinemi, infektioner och myelokatexis [18]. Den genetiska defekten vid WHIM definierades först häromåret, och vissa patienter som tidigare fått diagnosen myelokatexis kan sannolikt ha haft WHIM [19].

Autoimmun neutropeni anses vara orsakad av neutrofilspecifika antikroppar, vilket leder till perifer förbrukning av neutrofiler [20]. Detta tillstånd är den vanligaste orsaken till kronisk neutropeni under de första 1–3 levnadsåren och är då normalt övergående, men kan debutera när som helst under livets gång och blir då ofta bestående. Large granular lymphocyte (LGL)-syndrom är en klonal sjukdom av cytotoxiska T-lymfocyter och drabbar huvudsakligen äldre individer [21].

Idiopatisk neutropeni betecknar de patienter där man inte kunnat finna en orsak till den kroniska neutropenin. Neutropeni kan också uppkomma sekundärt till infektioner eller vara en toxisk reaktion efter läkemedelsintag, vilket dock är ovanligt hos barn. Man bör också ha leukemi och aplastisk anemi i åtanke, särskilt om påverkan på fler cellinjer finns.

Patofysiologi

Hematopoes. Myelopoesen omfattar fem olika morfologiska

stadier: myeloblaster, promyelocyter, myelocyter, metamyelocyter samt stavformade och segmentformade neutrofiler [22]. Det tar 10–12 dagar att producera en mogen neutrofil. Neutrofilen släpps sedan till blodbanan och cirkulerar i 4–10 timmar innan den migrerar ut i vävnaden och lever där i cirka 1–2 dagar. Huvudfunktionen för neutrofilen är att skydda kroppen mot bakterier, svamp och tumörceller. Granulocytcolonistimulerande faktor (G-CSF) har som sin huvudsakliga uppgift att via G-CSF-receptorn (G-CSFR) stimulera myeloida prekursorer och neutrofiler till att förkorta mognadstiden, öka utsläppet av myeloida prekursorer och neutrofiler från benmärgen samt minska apoptosen av dessa celler i den perifera cirkulationen [23].

Genetik. Heterozygota mutationer av ELA-2-genen, vilken kodar för proteinet neutrofilelastas (NE), har upptäckts vid sjukdomen cyklisk neutropeni [24] men även hos en stor andel patienter med sporadiska eller dominant former av Kostmanns syndrom [25]. NE är ett serinproteas med antibakteriella egenskaper och kan ofta påvisas vid inflammation. Man spekulerar om huruvida mutationerna ändrar proteinets egenskaper så att det stimulerar cellen att gå i apoptos [26]. Behandling med G-CSF har god effekt vid Kostmanns syndrom, men det finns ingen brist på G-CSF, även utan behandling har patienterna normala eller till och med höga nivåer av G-CSF [27], och G-CSFR är normal [28]. Förvärvade mutationer av G-CSFR har däremot senare upptäckts i samband med leukemiutveckling [29].

I våra nyligen publicerade studier av patienter från Norrbotten tillhörande den ursprungliga Kostmannfamiljen, som beskrevs i Rolf Kostmanns avhandling, kunde vi inte påvisa homozygota mutationer i ELA-2, däremot sågs en heterozygot ELA-2-mutation hos en patient [30]. Vår bedömning är således att den recessiva formen av Kostmanns syndrom inte orsakas av ELA-2-mutation.

Apoptos. Apoptos är av central betydelse för vävnadshomeostasen [31]. Apoptosprocessen är en noggrant genetiskt reglerad celldestruktion utan att omgivande vävnad skadas, till skillnad från nekros där man får en omfattande vävnadsskada och inflammation. Ökad apoptos har setts hos andra benmärgsjukdomar som myelokatexis [13], cyklisk neutropeni [32] och myelodysplastiskt syndrom [33]. Balansen av proapoptotiska och antiapoptotiska medlemmar i Bcl-2-familjen anses fungera som en termostat som avgör om cellen ska gå i apoptos eller inte. Proteinets Bax är proapoptotiskt och påskyndar frisättningen av cytokrom c från mitokondrien, medan Bcl-2 är antiapoptotiskt, och dess primära funktion anses vara att hindra utsöndring av cytokrom c från dessa organeller. Utsöndrat cytokrom c stimulerar aktivering av en intracellulär kaskad av cys-teinberoende proteaser (kaspaser), vilket leder till att cellen går i apoptos [34].

För ett par år sedan framlade vi hypotesen att mognadsstopp

FAKTA 3. Kostmanns syndrom – diagnos

Kostmanns syndrom (svår medfödd neutropeni) förekommer hos 1–2 per miljon invånare.

Diagnos

- Tidig debut av allvarliga bakteriella infektioner
- Bestående absolut neutrofilantal (ANC) $<0,5 \times 10^9/l$

- Mognadsstopp i myelopoesen efter promyelocytstadiet i benmärgsprov
- Avsaknad av neutrofilspecifika antikroppar
- Familjeanamnes stärker diagnosen

pet i myelopoesen och den åtföljande bristen på mogna neutrofiler i blodbanan hos patienter med Kostmanns syndrom beror på ökad apoptos av förstadierna till dessa celler i benmärgen. Vi kunde mycket riktigt visa ett ökat antal apoptotiska celler (Figur 2) i benmärg från tiden före G-CSF-behandling [35]. Det fanns också låga nivåer av det antiapoptotiska proteinet Bcl-2 men normala nivåer av det proapoptotiska proteinet Bax.

Sammantaget tyder våra resultat på att ökad apoptos har betydelse för patogenesen vid Kostmanns syndrom och att detta kan vara en bidragande förklaring till den mognadshämning som ses i benmärgen.

Antibakteriella peptider. Infektionsförsvaret indelas traditionellt i det medfödda och det adaptiva immunsystemet [36]. I det medfödda immunsvaret ingår förutom antibakteriella peptider även fagocyterande celler och komplementsystemet, vilket kännetecknas av att det aktiveras inom några minuter – till skillnad från det adaptiva försvaret, där det kan ta flera dagar innan en infektion kan bekämpas.

Alla växter och djur har antibakteriella peptider. Hos människan förekommer de huvudsakligen på kroppens ytor i epitelceller, specialiserade granulaceller och i vita blodkroppar, speciellt i neutrofiler. I neutrofilen finns två antibakteriella peptider, dels α -defensiner, som förvaras i primära granula, dels pro-LL-37 (kallas också katelin-LL-37), som förvaras i sekundära granula och är ett förstadium till den aktiva peptiden LL-37. Dessa peptider har ett brett antibakteriellt spektrum med effekt mot både grampositiva och gramnegativa bakterier [37], och de anses som mycket viktiga för att vi ska kunna leva i symbios med våra bakterier på hud och slemhinnor [38].

Innan G-CSF-behandling var tillgänglig drabbades patienterna med Kostmanns syndrom av besvärlig gingivit och tandlossning. Patienter som svarade på G-CSF-behandling med normalisering av ANC förbättrade sitt munstatus. De flesta fortsatte dock att ha problem med parodontit, och en av våra patienter utvecklade svår aggressiv parodontit (Figur 3) [10, 39].

Vid tidigare studier av neutrofilfunktionen hos G-CSF-behandlade patienter har det inte framkommit någon signifikant defekt i själva neutrofilens funktion [40]. När vi tillsammans med kolleger vid Karolinska institutet i Stockholm studerade de antibakteriella peptiderna i neutrofilen hos patienter med Kostmanns syndrom fann vi emellertid mycket låga nivåer av pro-LL-37 och reducerade nivåer av de antibakteriella α -defensinerna. LL-37 saknades också i saliven [39]. Det förelåg en korrelation mellan avsaknaden av LL-37 och parodontit, och vi be-

FAKTA 4. Kostmanns syndrom – utredning

Anamnes

- Ärftlighet (neutropeni, mycket bakteriella infektioner)?
- Tidigare infektionsanamnes (debutålder, kronisk/akut)?
- Läkemedel?

Status

- Hud- och slemhinneinfektioner?
- Tecken på gamla infektioner?
- »Failure to thrive«?
- Splenomegali?
- Skelettanomali?

Laboratorieprov

- Blodstatus inklusive differentialräkning

- Neutrofilantikroppar
- Benmärgsundersökning med morfologi (biopsi), kromosomanalys, mutationsanalys av ELA-2-genen och genen för receptorn för granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSFR)
- Serumelektrofores med immunoglobulinnivåer
- Skelettröntgen
- Pro-LL-37 i plasma (ännu endast som forskningsprov)

dömde att parodontitproblemen är sekundära till brist på antibakteriella peptider.

Kostmanns syndrom är således den första sjukdom som har satts i samband med en specifik brist på antibakteriella peptider. Orsaken till denna brist på LL-37 är emellertid fortfarande inte känd, och fortsatt forskning pågår för att klargöra denna.

Utredning

Vid misstanke om måttlig eller svår kronisk neutropeni måste benmärgsundersökning ske för att bedöma myelopoesen, men också för att utesluta andra benmärgssjukdomar såsom leukemi eller begynnande aplastisk anemi [9]. På dessa benmärgsceller skall också kromosomanalys utföras, inklusive mutationsanalys av G-CSFR-genen. Vid misstanke om Kostmanns syndrom eller cyklisk neutropeni bör genen för ELA-2 undersökas. Se vidare Fakta 4 om utredning.

När man hos ett barn eller en vuxen upptäcker isolerad neutropeni och kliniken visar en relativt välmående patient utan anamnes på svåra infektioner kan en benign (autoimmun) neutropeni misstänkas, en vanlig differentialdiagnos. Förekomst av specifika neutrofilantikroppar verifierar diagnosen, men testet är ofta negativt, och vi har funnit att minst tre negativa test behövs för att utesluta autoimmun neutropeni.

Vi tror att bestämning av pro-LL-37 i blod framöver kan bli ett viktigt differentialdiagnostiskt prov [39] så att typen av neu-



Figur 3. Fotografierna och röntgenbilderna visar ökande inflammation och benförluster hos en patient med Kostmanns syndrom. (Figuren publiceras med tillstånd av J Periodontology [11].)

tropeni lättare definieras. Egna opublicerade resultat talar nämligen för att patienter med autoimmun och idiopatisk neutropeni har normala nivåer av pro-LL-37 även när de är neutropena, medan patienter med svår medfödd neutropeni har mycket låga nivåer även om de har normala nivåer av neutrofiler på grund av behandling med G-CSF.

Behandling

Överlevnaden vid Kostmanns syndrom ökade på 1970-talet i samband med tillgången till bättre antibiotika och till följd av bättre medicinsk och odontologisk omvårdnad [5]. Den stora revolutionen i behandlingen kom dock när rekombinant human granulocytkolonistimulerande faktor (rHuG-CSF) blev tillgänglig i slutet av 1980-talet [9, 41, 42]. Över 95 procent av patienterna svarar på G-CSF med stegring av ANC till $\geq 1,0 \times 10^9/l$. De flesta får normalt ANC-värde på en dos mellan 3 och 10 $\mu g/kg/dygn$ (Fakta 5). Målet är att ANC ska vara över $1,0 \times 10^9/l$ men inte högre om det inte finns kvarstående problem med infektioner inklusive parodontiter, eftersom G-CSF dels möjligen kan orsaka eller driva på utvecklingen av myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML), dels sannolikt kan stimulera osteoporosutveckling.

Trots mer än 15 års erfarenhet av G-CSF-behandling kan frågan om huruvida G-CSF orsakar MDS/AML inte besvaras. Det är värt att notera att leukemiutveckling sågs hos patienter med Kostmanns syndrom innan G-CSF fanns tillgängligt som behandling. Nyligen noterades att patienter som får höga doser G-CSF under en längre tid har ökad risk för MDS/AML [43, 44] men att patienter med cyklisk, autoimmun eller idiopatisk neutropeni, som också behandlas med G-CSF, inte utvecklar leukemi.

Man ställer sig således frågan om patienter med Kostmanns syndrom bär på en medfödd predisposition för sekundär malignitet.

Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) startades 1994 i syfte att utröna patofysiologin och förbättra behandlingen av patienter med svår kronisk neutropeni. Registret har blivit en viktig kunskapskälla för studier av behandling, sjukdomsutveckling och komplikationer [45]. I en ny detaljerad studie från SCNIR fann man att risken för MDS/AML ökade från 2,9 procent per år efter 6 års G-CSF-behandling till 8,0 procent per år efter 12 års behandling [44]. Den kumulativa incidensen för MDS/AML anges nu till 21 procent. För patienter som krävde mer än mediandosen för G-CSF (dvs $\geq 8 \mu g/kg/dygn$) eller som svarade dåligt på G-CSF var den kumulativa incidensen för MDS/AML hela 40 procent efter 10 år.

FAKTA 5. Behandling och uppföljning

Behandling

Granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) (filgrastim eller lenograstim); startdos 5 $\mu g/kg/d$
Dosen ökas med 5–10 $\mu g/kg/d$ var 14:e dag tills effekt på absolut neutrofilantal (ANC) ses; målet är ANC på $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/l$
Vid utveckling av myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML): Benmärgstransplantation

Rekommenderade kontroller

Kliniska kontroller inklusive blodstatus	Var 3:e månad
Kontroller hos tandläkare/tandhygienist	Regelbundet utifrån klinisk situation
Benmärgsprov (morfologi, kromosomanalys och G-CSFR-mutationsanalys)	Årligen
Bentäthetsmätning	Vart 3:e–5:e år

»Historien om Kostmanns syndrom är ett exempel på hur en noggrann klinisk kartläggning och uppföljning av patienter med ovanliga symtom (i detta fall medfödd neutropeni) kan leda till att en helt ny sjukdom får sin förklaring.«

Transformering till MDS/AML var ofta associerad med en eller flera förvärvade cytogenetiska förändringar i benmärgsceller, t ex G-CSFR-mutation, monosomi 7, trisomi 21 och ras-mutation [46]. De genetiska förändringarna kommer ofta stegvis, vilket talar för en genetisk instabilitet och en predisposition för leukemiutveckling hos dessa patienter. Leukemi kan dock utvecklas utan föregående genetiska förändringar. Hos patienterna från den släkt som Rolf Kostmann beskrev har en patient hittills uppvisat förvärvade mutationer i G-CSFR-genen, och ytterligare en patient har utvecklat akut leukemi. Båda är benmärgstransplanterade [30]. Den ena mår bra, men den andra avled nyligen, 10 månader efter transplantationen.

Den enda botten för sjukdomen är stamcellstransplantation, vilket är särskilt angeläget för de individer som håller på att utveckla eller har utvecklat MDS/AML och för de cirka 5 procent av patienterna som ej svarar tillfredsställande på G-CSF [47, 48]. Detta förstärker strävan att genom regelbundna blodstatuskontroller och årliga benmärgskontroller försöka identifiera de patienter som riskerar att utveckla MDS/AML på ett tidigt stadium.

Risken för att avlida i sepsis är 0,9 procent per år hos patienter med svår medfödd neutropeni och som behandlas med G-CSF [44]. Efter 10 år är den kumulativa incidensen 8 procent för mortalitet i sepsis i hela gruppen men 14 procent hos dem som svarat dåligt på behandling med G-CSF. För rekommenderade kontroller se Fakta 5.

Övriga besvär

Incidensen av splenomegali vid Kostmanns syndrom är 18 procent [45]. Med G-CSF-behandling ökar incidensen till 38 procent. Osteoporos förekommer i ökad frekvens hos patienter med kongenital neutropeni. Av 236 patienter som genomfört bentäthetsmätning hade 113 (48 procent) patologiskt resultat, men bara 67 av dessa patienter (59 procent) hade kliniska problem [49].

Vidare är patienter med Kostmanns syndrom kortare än normalpopulationen under hela uppväxten, och detta förändras inte med G-CSF-behandling [45].

Prognos

Av de patienter som svarar på behandling med G-CSF har många en god livskvalitet. Små barn kan gå på dagis utan stora problem, och skolarbete och yrkesliv fungerar. En del har skaffat familj och fått barn. Patienterna upplever dock fortfarande osäkerhet och oro för framför allt utveckling av malignitet och tandlossning.

De som inte medicinerar med G-CSF eller svarar dåligt på denna behandling har också ökad risk för livshotande bakteriell infektion.

Framtiden

Historien om Kostmanns syndrom är ett exempel på hur en noggrann klinisk kartläggning och uppföljning av patienter med ovanliga symtom (i detta fall medfödd neutropeni) kan leda till att en helt ny sjukdom får sin förklaring. Därtill har forskningen kring Kostmanns syndrom till inte ringa del utförts av svenska läkare, och Rolf Kostmanns egen avhandling,

som försvarades för 50 år sedan, var den första beskrivningen i den medicinska litteraturen av en ärftlig form av neutropeni.

Dock återstår många utmaningar. Den mest centrala frågeställningen är: Vilken är den bakomliggande gendefekt som ger upphov till brist på neutrofila granulocyter hos dessa patienter? Vilken är kopplingen mellan denna gendefekt och den ökade apoptosen av stamceller i benmärgen? Finns någon koppling mellan gendefekten och bristen på specifika antibakteriella peptider i mogna neutrofiler hos G-CSF-behandlade patienter?

Den andra centrala frågeställningen som bör besvaras är: Vilken är förklaringen till att sekundära maligniteter i så stor utsträckning drabbar patienter med Kostmanns syndrom? Vad finns det för koppling mellan de förvärvade mutationerna (exempelvis i G-CSFR-genen), kromosomavvikelsena och MDS/AML?

Forskning kring ovanliga sjukdomar kan dels leda till bättre diagnos och behandling av patienter med den specifika åkom-

ma som studeras, dels till att kunskapen om generella biologiska processer fördjupas [50]. Exempelvis kan ökad förståelse av uppkomstmekanismen för MDS/AML hos patienter med Kostmanns syndrom ha stor relevans för andra premaligna tillstånd.

För att komma vidare när det gäller utforskningen av svår medfödd neutropeni vore det också angeläget att utföra en nationell incidensstudie med kartläggning av besvären hos dessa patienter. Vi ser gärna att de kolleger runt om i landet som sköter patienter med svår medfödd neutropeni tar kontakt med oss för samordning av en sådan kartläggning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Författarnas forskning kring Kostmanns syndrom stöds av bl a Barncancerfonden, Cancerfonden, Vetenskapsrådet och Stockholms läns landsting (ALF-projektmedel).*

REFERENSER

- Kostmann R. Hereditär reticulos: en ny systemsjukdom? *Läkartidningen*. 1950;47:2861-8.
- Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. A new recessive lethal disease in man. *Acta Paediatr*. 1956;45:1-76.
- Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr*. 1975;64:362-8.
- Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original »Kostmann family« and a review. *Acta Paediatr*. 2001;90:757-64.
- Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol*. 2006;43:189-95.
- Zeidler C, Boxer L, Dale DC, Freedman MH, Kinsey S, Welte K. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol*. 2000;109:490-5.
- Carlsson G, Wahlén YB, Johansson A, Olsson A, Eriksson T, Claesson R, et al. Periodontal disease in patients with severe congenital neutropenia of the original Kostmann family. *J Periodontol*. 2006;77:744-51.
- Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet*. 1999;23:433-6.
- Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AG, Bos C, Bonilla MA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood*. 2000;96:2317-22.
- Dong F, Dale DC, Bonilla MA, Freedman M, Fasth A, Neijens HJ, et al. Mutations in the granulocyte colony-stimulating factor receptor gene in patients with severe congenital neutropenia. *Leukemia*. 1997;11:120-5.
- Carlsson G, Aprikyan AAG, Göransdotter Ericson K, Stein S, Makaryan V, Dale DC, et al. Neutrophil elastase and granulocyte colony-stimulating factor receptor mutation analyses and leukemia evolution in severe congenital neutropenia patients belonging to the original Kostmann family in northern Sweden. *Haematologica*. 2006;91:589-95.
- Fadeel B, Orrenius S. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *J Intern Med*. 2005; 258:479-17.
- Carlsson G, Aprikyan AAG, Tehrani R, Dale DC, Porwit A, Hellström-Lindberg E, et al. Kostmann syndrome: severe congenital neutropenia associated with defective expression of Bcl-2, constitutive mitochondrial release of cytochrome c, and excessive apoptosis of myeloid progenitor cells. *Blood*. 2004;103:3355-61.
- Pütsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *Lancet*. 2002;360:1144-9.
- Fasth A, Carlsson G, Ridell B. Rekombinant granulocytkolonistimulerande faktor ny effektiv behandling av grav neutropeni. *Läkartidningen*. 1992;89:776-80.
- Palmblad J, Samuelsson J. Myeliska tillväxtfaktorer kan häva kronisk neutropeni och underlätta cytostatikaterapi. *Läkartidningen*. 1992; 89:1037-41.
- Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, et al; French Severe Chronic Neutropenia Study Group. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica*. 2005;90:45-53.
- Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006;107:4628-35.
- Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol*. 2003;72:82-93.
- Wästfelt M, Fadeel B, Henter JI. A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *J Intern Med*. 2006; 260:1-10.

streamer