



Fagocytdefekter
SLIPI 170907

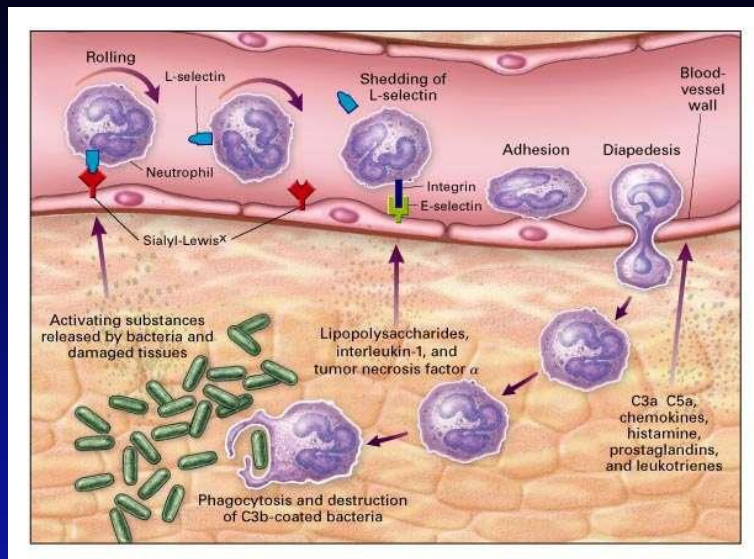
Anders Åhlin
"Sachsska barn och
ungdomssjukhuset"

"Update"

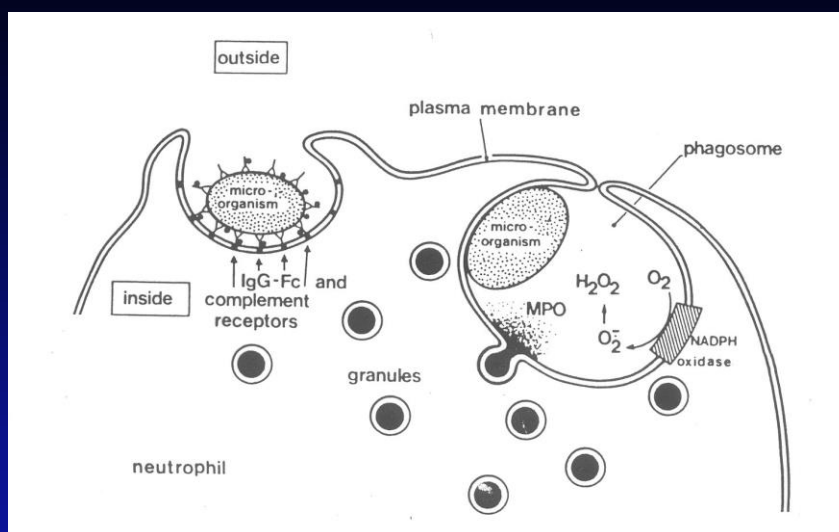
men även lite grundläggande om sjukdomarna

- Neutropeni
 - Lite allmänt om neutrofiler
 - ELANE, cyklisk och SCN
 - HAX1
- CGD
 - Update om stamcellstransplantation

Neutrofla granulocyters uppgift

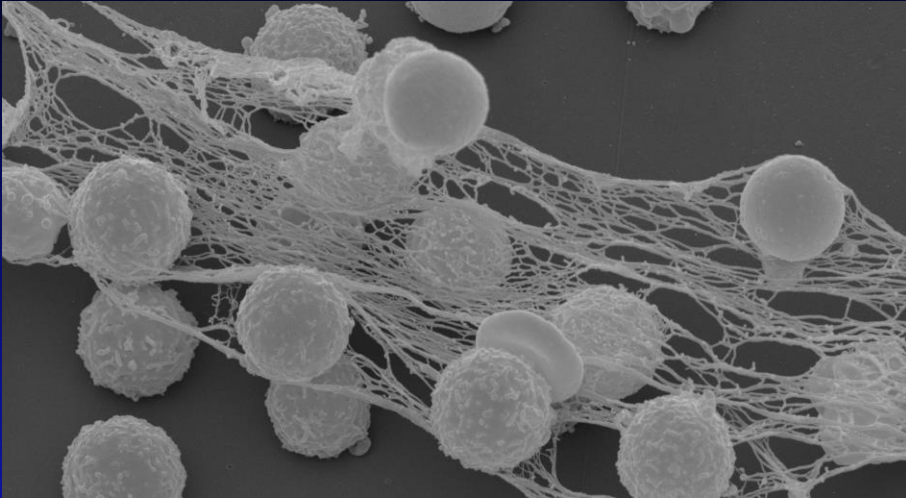


Fagocytos och avdödande



A Ahlin 01

Neutrophil extracellular traps (NETs)



Neutrofilernas dynamik repetition av lite siffror...

- Hos en vuxen bildas $\sim 10^{11}$ (100 Gig) granulocyter per dygn
- Motsvarande $\sim 10^6$ neutrofiler/sekund
 - Sen jag började prata ~ 1 miljard neutrofiler
 - Och lika många dör samtidigt...

Allmänt neutropeni

- Symptomatologin vid neutropeni är helt beroende av orsaken till neutropenin
- Central eller perifer?
- 3% av alla kroppens neutrofiler befinner sig i transitzonen "blodet", dvs det vi mäter
- Av avgörande betydelse för risken att utveckla infektion är benmärgspoolens förråd av neutrofiler och dess förstadier
- Vanligtvis inte svampinfektioner - bara vid kombination med monocytbrist

Benign etnisk neutropeni (BEN)

Individer med bl a afrikanskt ursprung har i medelvärde $0,2 - 0,6 \times 10^9/l$ lägre ANC.

Polymorfism i "Duffy antigen receptor chemokine" (DARC)

- I en Nordamerikansk population:
 - Neutropeni $< 1,5 \times 10^9/l$ hos 4.5% av afroamerikaner
 - Neutropeni $< 1,0 \times 10^9/l$ hos 0.6% av afroamerikaner

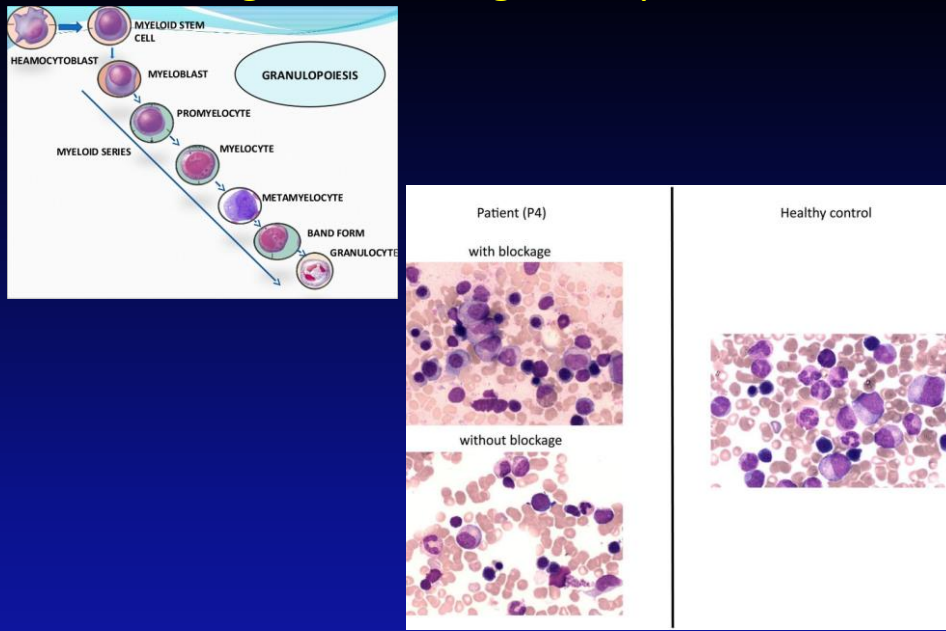
Men dessa individer har alltså normal pool av neutrofiler i märgen och ej ökad infektionsrisk

Severe congenital neutropenia (SCN)

- Definieras såsom alla sjukdomar med tidig debut av svår neutropeni
- Prevalens 3 – 8,5 per 1 000 000 individer
 - 32 individer i Sverige 2006, G Carlsson et al ~1 per 100 000 individer
- Vissa drabbar enbart, eller mest, neutrofilerna
- Vissa andra har påverkan på GI, kardiella, neurologiska, immunologiska och andra organsystem

- ANC alltid < 0,5 G/l ofta < 0,1 G/l
- Svår medfödd neutropeni ofta med mognadsblock promyelocyt/myelocytstadiet, "maturation arrest"

Mognadsblock i granulopoesen



Typ av infektioner vid neutropeni

- Tidiga bakteriella infektioner vid kongenital neutropeni
- Långdragna och svårbehandlade
- Omfalit, mastit
- Otit, pneumoni
- Sepsis
- Meningit
- Hudinfektioner
- Svår parodontit och gingivit
- Svampinfektioner *ej vanligt* beroende på tillgång till monocyter

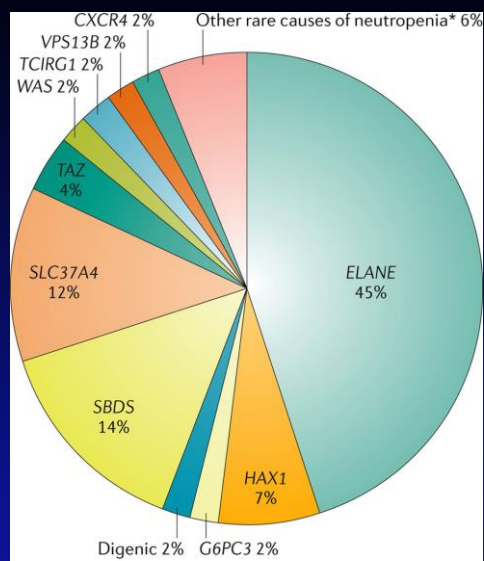
Kända orsaker till kongenital neutropeni En växande lista, fn minst 29

- ELANE
- Hax1 mutation = Kostmanns sjukdom
- G6PC3
- CLPB mutations
- *GFI1*
- *WASP* (*gain-of-fuction mutation*)
- *CSF3R* (*medfödd biallelic mutation*)
- *JAGN1*

- Neutropeni som del i syndrom med annan
organdysfunktion t ex

- Glycogen storage disease 1b
- Barth syndrome, TAZ neutropeni
- Hyper IgM syndrom, immunbrist
- WAS neutropeni
- Shwachman-Diamond syndrom, pankreas insuff
- Cartilage-hair hypoplasia
- Dyskeratosis congenita – påminner om Fanconi anemi
- Chediak-Higashi syndrom
- TCIRG1
- CXCR4 – WHIM
- Cohen syndrom
- Ytterligare många, men ovanliga sjukdomar
- En lista på specifika symtom finns i SLIPs Riktlinjer

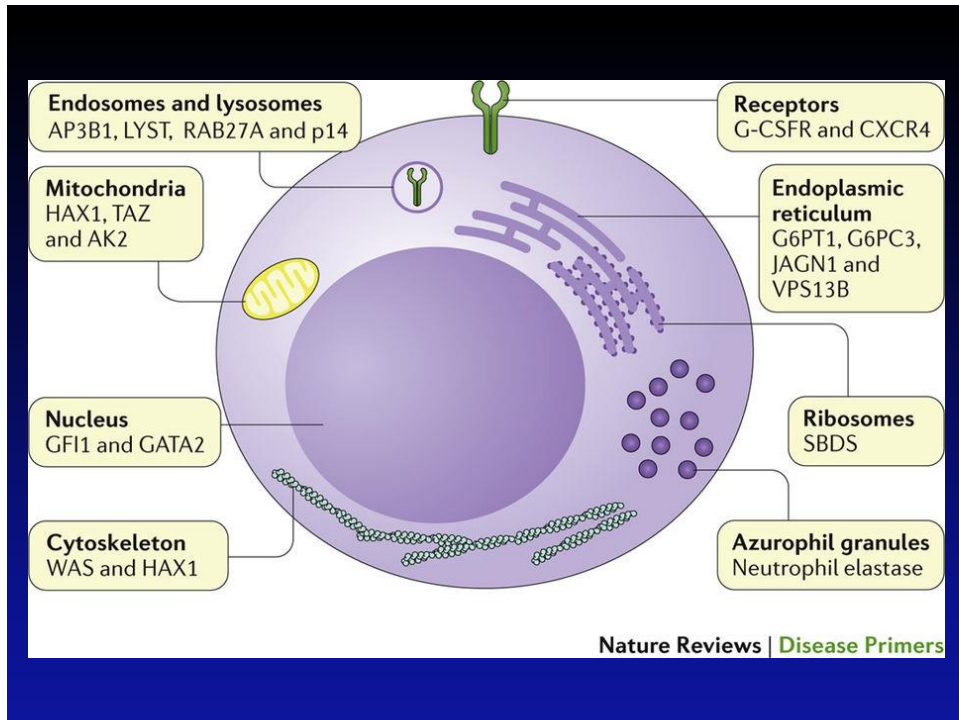
Fördelning SCN



Nature Reviews | Disease Primers

Sjukdom	Muterad gen	Ärftlighet	Neutropeni plus
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
Neutropeni associerad med metabola syndrom			
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 Ib	<i>G6PT1</i>	AR	Hypoglykemi, laktatacidosis
SCN med defekt katalytisk subenhet 3 i glukose-6-fosfat	<i>G6PC3</i>	AR	Kortväxthet, hjärt- o/e njurmissbildning, synliga subkutana vener
Neutropeni med lymfocytdysfunktion			
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
Neutropeni med pigmentdefekter			
Grisellis 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 = autosomt dominant
 AR = autosomt recessiv
 X = x-kromosombunden
 MDS/AML = myelodysplastiskt syndrom/akut myeloid leukemi
 SCID = svår kombinerad immundefekt
 HLH = hemofagocyterande lymfohistocytos
 WHIM = warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokatexis



SCN ELANE mutationer

- Om endast neutropeni utan engagemang av andra organ sannolikt ELANE mutation, genen för neutrofil elastas
- För tidig apoptos i märgen
- Utgör största delen av alla SCN
- Heterozygota mutationer, AD ärftlighet
- 20 - 30% risk att utveckla MDS/AML

Riskfaktorer för MDS utveckling

Höga doser G-CSF >10 mikrog/kg/dygn

ELANE mutationerna G214R och C151Y, "frameshift" och "termination mutations" är associerade med dålig prognos

Förvärvade mutationer i CSF3R, Monosomi 7, RUNX1

Cyklisk neutropeni

- Mutationer i genen för neutrofil elastas – ELANE, även heterozygota mutationer i genen, AD ärftlighet
 - Olika mutationer ELANE med SCN?
- 21 dagars oscillationer
- Diagnos ställs med B-celler 3 ggr per vecka i 6 veckor
- Även cyklicitet i trombocyt, monocytt och retikulocyt, sannolikt sekundärt

Cy-ELANE mutation

- Enligt D Dale: Sepsis pga tarmperforation utgör en risk
- David Dale föreslår därför: G-CSF för att eliminera denna risk
- 1-3 mikrog/kg var annan dag
- Anders Fasth och jag har inte följt rekommendationen
- Det anses ej rekommenderat att göra regelbundna benmärgsus vid cyklisk neutropeni pga liten risk att utveckla MDS

SCN

AR = Mb Kostmann

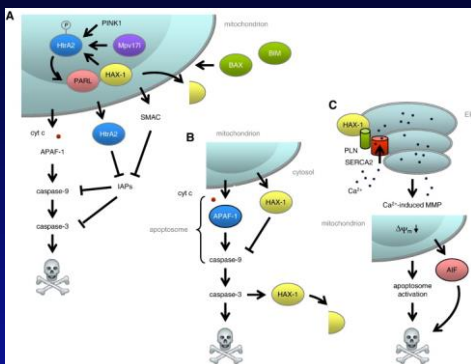
- 1-2 / 1.000.000 individer
- $ANC < 0.5 \times 10^9/L$
- I benmärgen samma mognadsstopp i myelopoesen på promyelocyt-myelocyt nivå
- Svåra bakteriella infektioner tidigt i livet
- Risk för MDS/leukemi



Rolf Kostmann

HAX1 - ett mitokondrieenzym

Inte bara granulocytapoptos - även i nervsystemet



Kodar för ett protein som har funktioner i:

- mitokondrier
- "signal transduction"
- cytoskelettet

Leder till för tidig apoptosis av myeloida celler och därmed ineffektiv neutrofilproduktion

HAX1 mutationer

Patienterna kan också vara drabbade av

- Utvecklingsförsening
- Kognitiv påverkan
- Epilepsi

Behandling SCN

G-CSF (filgrastim eller lenograstim): Startdos 5 mikrog/kg/d. Dosen ökas med 5–10 mikrog/kg/d var 14:e dag
Mål: ANC $1,0 - 1,5 \times 10^9/l$

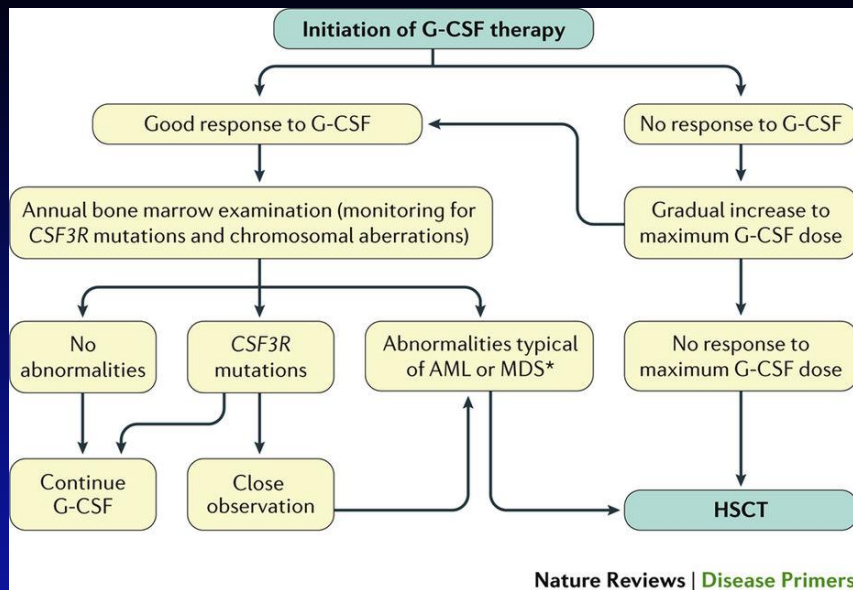
Vissa patienter behöver låga doser 1 – 3 mikrog/kg/dygn

Hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) är enda botande behandling

ffa vid utveckling av MDS/akut leukemi eller resistens för behandling med G-CSF.

- God respons av G-CSF avseende infektionsfrekvensen
- Mkt varierande doser
- Dåligt skydd mot parodontit

Handläggning SCN



Stamcellstransplantation vid SCN

Fioredda et al: Blood 2015;126:1885-92

- 136 patienter 1990 – 2012, Europa och mellanöstern
- Indikationer hos 72%:
 - Utveckling av myeloproliferativ sjukdom
 - Dålig G-CSF respons
 - Dålig infektionskontroll

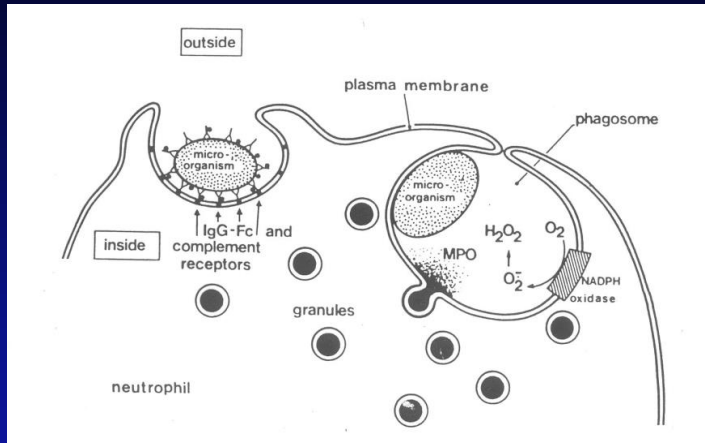
Stamcellstransplantation vid SCN

- 3 års överlevnaden 82%
- Transplantationsrelaterad mortalitet 17%
- Graft failure 10%
- "Good outcome" < 10 år, HSCT i senare tid, HLA matchade syskon
- "Overall survival" ej negativt påverkad av MDS/AML
- "Full donor chimerism" nödvändig

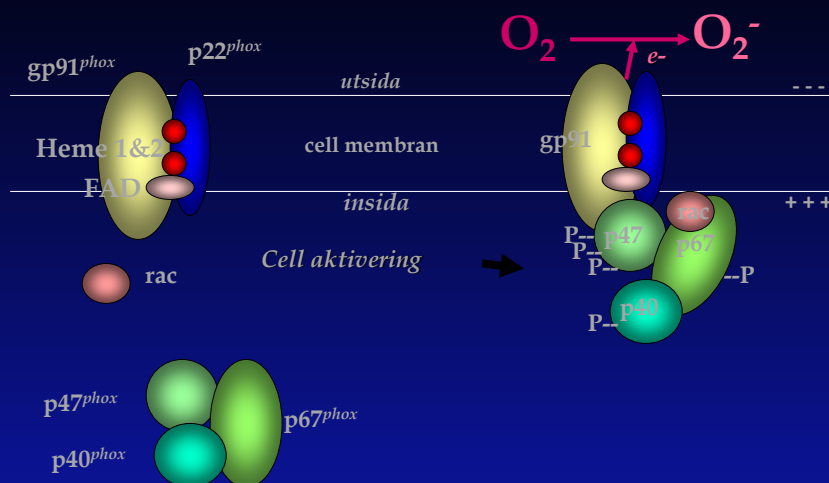
Kronisk granulomatös sjukdom, CGD

- En granulocytfunktionsdefekt som leder till infektions samt inflammationsbenägenhet
- Incidens 1:100 000 i Sverige
- Modellsjukdom – "the disease that has made more professors than there are patients"

Defekt NADPH oxidas vid CGD



Granulocyten NADPH Oxidas



Infektioner vid CGD

- Ofta tidig debut av långdragna svårbehandlade infektioner med katalaspositiva mikroorganismer:
 - Staph aureus, Serratia marcescens, Burkholderia cepacia, etc
 - Aspergillus sp samt candida sp
 - Många andra "ovanliga" katalaspositiva patogener
- Infektionerna lokaliserade i kontakt med omvärlden eller lymfsystemet:
 - Lunga
 - Lymfkörtlar
 - Lever
 - Skelett
 - Hud

Kronisk inflammation vid CGD

- Ibland steril, med granulombildning
- Ibland ledande till obstruktion
- Multifaktoriell orsak
 - Syreradikaler behövs i makrofager och monocyter vid fagocytos av apoptotiska neutrofiler
 - Defekt NET, "neutrophil extracellular traps"
 - NADPH oxidaset har betydelse för nedreglering av inflammation

Prevalens av CGD i Sverige 1990 - 2017

43 patienter tillhörande 32 familjer

22 hade X kromosom-bunden CGD

15 hade autosomal recessiv CGD
av dessa var 8 pojkar och 7 flickor

Några ännu osäkra eller odefinierade

Mortalitet CGD 1990 - 2016

12 pat dog i åldrarna 4, 10, 17, 17, 19, 22, 26, 26,
28, 47, 55, 54 års ålder

De flesta med X kromosom-bunden sjukdom

5 dog av kardiopulmonell sjukdom

2 dog av generaliserad Burkholderia cepacia

2 dog av hjärnabscess

1 dog av epilepsi och cerebralt granulom

1 dog av staph sepsis

1 dog av transplantationskomplikationer

Men icke att glömma morbiditeten

Mortalitet CGD 1990 - 2016

Endast 2 icke transplanterade patienter med X kromosombunden CGD har överlevt 30 års ålder sedan 1990, med mkt svåra sequelae och svår sjukdomsbild.

Stamcellstransplantation CGD

Riskbedömning sjukdomen - kontra HSCT.

Vad är farligast: sjukdomen med traditionell behandling...
eller stamcellstransplantation?

Stamcellstransplantation CGD i Sverige

- 19 patienter med CGD har fått allogena stamcellstransplantation i Sverige sedan 1997
- 19/43 är sannolikt högst frekvens i världen

CGD SCT i Sverige

- 12 transplanterades på Huddinge sjukhus i Stockholm
 - 9 hade X-kromosombunden CGD
 - 3 hade AR CGD med mutation i genen för p47^{phox}
- 6 transplanterades på Östra sjukhuset, Göteborg
 - alla X-kromosombunden CGD
- 1 i Lund 2016
 - SCT vid åldrarna 8 st < 10 år, 7 st mellan 10 o 20 år, 2 st > 20 år
 - De första gavs full myeloablative konditionering
 - Därefter reducerad konditionering, RIC
 - 3 fick rejektion men retransplanterades med gott resultat
 - 1 fick rejektion och retransplanterades x 2 och avled senare
 - 1 kvinna, 35 år, med AR CGD, fick både SCT och njurtransplantation samtidigt av samma syskonator, HLA och blodgruppskompatibel

CGD SCT i Sverige

- **Resultat:**
- 16/17 patienter har överlevt och är fria från CGD
- Regress av kolit
- 16 st har 100% donators-chimerism, 1 har mixed chimerism,
- Alla transplanterade före 2016 är utan beh med cyclosporin eller immunosuppression
- >160 patientår post SCT

- 7/12 patienter med X-bunden CGD som ej fick SCT avled

CGD SCT i Sverige

- Samtliga som fått SCT är utan CGD infektioner och kronisk inflammation

- 1 pat, med AR CGD, har mixed chimerism

- 1 patient avled av svår GVH, mismatch

Rekommendation SCT vid CGD enl SLIPs riktlinjer

- Hematopoietisk stamcellstransplantation (SCT) för de med X-kromosombunden sjukdom och de med svår autosomal CGD om det finns matchad donator, i första hand friskt HLA-identiskt syskon som donator. Helst så tidigt som möjligt.
 - Skall alla diagnostiserade CGD bli föremål för SCT om det finns donator?