

A fertőzések etiopatológiája és terápiája congenitalis és ciklikus neutropeniában

Dr. Örlös Zoltán

Hajdú-Bihar Megyei Önkormányzat Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet, Csecsemő- és Gyermekosztály

A congenitalis és ciklikus neutropenia ritka megbetegedések, amelyek elsősorban a myeloid sejtvonalat érintik. A klinikumra a változó súlyosságú fertőzések jellemzők.

Ezen hematoimmunológiai kórképek granulocytá kolónia-stimuláló faktorról hatékonyan kezelhetők. Napjainkban a tudományos érdeklődés a lehetséges malignus transzformációkra, valamint az etiopatológia molekuláris genetikai szintű megértésére irányul. A betegség ritka, de súlyos, életet veszélyeztető klinikai megjelenése miatt indokolt annak szélesebb körű ismerete.

Bevezetés

A bőr, a nyálkahártyák és a neutrophil granulocyták képezik szervezetünk első védelmi vonalát a bakteriális és gombás fertőzésekkel szemben. A szövetek fertőzése esetén vasoactiv és kemotaktikus anyagok szabadulnak fel, amelyek hatására a perifériás vérben keringő neutrophilek kitapadnak az endothelhez, a fertőzés helyszínére vándorolnak, majd phagocytálják a mikrobákat. A neutrophilek maguk is termelnek citokineket, amelyek autocrin és paracrin hatnak. A neutrophileknek az immunrendszer működésében betöltött komplex funkciója miatt a granulocytá-defektusok elhúzódó és visszatérő fertőzésekhez vezetnek.

A neutrophilek számbeli eltérései

Az abszolút neutrophilszám (ANC) egészségesekben nagyfokú változatosságot mutat, az életkor előrehaladtával is változik. A neutrophilek száma az első életévben csökken. Négyéves korra a neutrophilek és lymphocyták aránya kiegyenlítődik. A felnőttkorra jellemző neutrophil-túlsúly 6-8 éves kortól alakul ki. Kéthetes és egyéves kor között 1 G/l, egyéves kor felett 1,5 G/l neutrophil-koncentráció alatt beszélünk neutropeniáról. A neutropenia mértéke összefüggést mutat a klinikai tünetek súlyosságával (1. táblázat), ez az osztályozás hasznos az infekciók kimenetelének előrejelzésében is. A neutropeniában szenvedő betegek fertőzése leggyakrabban endogén flórából, illetve nosocomialis környezetből származik. A leggyakrabban izolált baktériumok közé a *Staphylococcus aureus* és a Gram-negatív specíesek tartoznak. A

fertőzés súlyossága változó, a neutrophileken kívül függ más immunológiai paraméterektől is, pl. egyéb phagocyták, immunglobulinok, citokinek stb.

A NEUTROPENIA FOKOZATAI	
Fokozat	Abszolút neutrophilszám
Enyhe	1000-1500/mm ³
Mérsékelt	500-1000/mm ³
Súlyos	< 500/mm ³
Nagyon súlyos	< 200/mm ³

1. táblázat

A neutropenia felismerése

A legtöbb klinikai laboratóriumban a minőségi vérképet hematológiai automata és számítógépes felismerő rendszer elemzi. Abban az esetben, ha az ANC 1000/mm³ alatti, mikroszkópos kiértékelés ajánlott festett keneten. Az anamnézis alapos felvétele kulcsfontosságú a neutropenia felismerésében: a fertőzések gyakorisága, típusa, súlyossága, neutropeniát okozó gyógyszer-expozíció (pl. phenothiazinok), családi előfordulás, ismeretlen eredetű gyermekkori halálozás a családban. A fizikális vizsgálat terjedjen ki a fertőzések helyeinek észlelésére, különös tekintettel a nyálkahártyákra, gingivára, bőrre, dobhártyára, testnyílásokra. Neutropeniás betegekben gyakran észlelünk lymphadenopathiát és hepatosplenomegáliát.

Elkülönítő diagnosztika

A neutropenia igazolódása esetén további vizsgálatok szükségesek a kórkép primer, illetve szekunder formáinak elkülönítésére. A szekunder neutropenia ki-

váltó okainak azonosítása és eliminálása a terápia szempontjából kulcsfontosságú (2. táblázat).

Ennél bonyolultabb feladat a primer vagy idiopathiás neutropeniák elkülönítő diagnosztikája (3. táblázat). Ezen kórképek identifikálása gyakran további, speciális vizsgálatokat igényel.

A laboratóriumi vizsgálatok kiterjesztése függ a neutropenia súlyosságától és tartamától. Virális fertőzésekben átesett gyermek vérképét 3-4 hét múlva érdemes újra megvizsgálni, addigra az ANC általában normalizálódik. Ha a tünetmentes gyermeknek konzekvensen alacsony a neutrophilszintje, antineutrophil-ellenanyagokat kell keresni. Általában nem szükséges csontvelővizsgálat, ha a gyermek bakteriális fertőzéseinek száma nem haladja meg az átlagot, anamnézisében nem szerepel szájnyalkehártya- vagy gingivafekély. Ha az előző tünetek a beteg gyermekkorától fennállnak, további vizsgálatok szükségesek: hat héten keresztül 2-3 alkalommal hetente vérvizsgálat a ciklikus neutropenia (CN) és a congenitalis neutropenia (SCN) differenciáldiagnózisához. SCN esetében a csontvelővizsgálat myeloid érésátlást mutat a promyelocyta szintjén. CN esetében neutropeniás időszakban vett csontvelő-biopsziás mintában myelocyta szinten van érésátlás. Csontvelővizsgálat szükséges az akut myeloid leukaemia (AML) és a myelodysplasia (MDS) rizikójának felbecsüléséhez, a myeloid sejtvonal vizsgálatához, egyéb malignus kórképek kizárásához. Malabszorpció és neutropenia társulásakor gondolni kell Schwachmann-szindrómára. Ez utóbbi kórkép gyanúja esetén szükség van a pancreaszimék meghatározására és csontrendszeri abnormalitások keresésére. Krónikus neutropeniában szenvedők

CONGENITALIS ÉS CIKLIKUS NEUTROPENIA ELKÜLÖNTÉSE EGYÉB, PRIMER NEUTROPENIÁS ÁLLAPOTOKTÓL

Congenitalis neutropenia elkülönítése:

- Izolált neutropenia
- Kostmann-szindróma: genetikailag heterogén kórkép, a mutáció az ELA2 gént érinti
- Benignus familiáris neutropenia: AD öröklésű congenitalis neutropenia kisméretű neutropeniával, kevésbé súlyos tünetekkel
- Autoimmun neutropenia: antineutrophil ellenanyagok okozzák
- Idiopathiás neutropenia: ismeretlen az etiológia
- Ciklikus neutropenia
- Krónikus idiopathiás neutropenia

Congenitalis neutropeniával járó szindrómák:

- Glikogén-tárolási betegség Ib
- Schwachmann-Diamond-szindróma
- Reticularis dysgenesis
- Porc-haj szindróma
- Chédiak-Higashi-szindróma
- Griscelli-szindróma
- Barth-szindróma
- Wiskott-Aldrich-szindróma

Ciklikus neutropenia elkülönítése:

- Familiáris mediterrán láz
- PFAPA (periodikus láz, adenopathia, pharyngitis, aphthosus nyálkahártya-ulceratio)
- Congenitalis neutropenia
- Krónikus idiopathiás neutropenia

3. táblázat

nél szükséges a testméretek percentilértékének meghatározása, mivel a gyakori infekciók gyakran vezetnek testi retardációhoz. Antinukleáris antitest-, B₁₂-vitamin-, folsav-szint-meghatározás szükséges a kolla-

MÁSODLAGOS NEUTROPENIÁK

Provokáló tényező	Etiológia	Jellemzők
Infekció	Virális, bakteriális, protozoonális, fungális	Kiáramlás a szövetekbe, károsodott termelés, gyorsult pusztulás
Gyógyszer	Phenothiazinok, sulfonamidok, anticonvulsiv szerek, penicillinek, aminopyrinek	Hiperszenzitív reakció (láz, lymphadenopathia, kiütés, hepatitis, nephritis, pneumonitis, aplastikus anaemia), antineutrophil-ellenanyagok
Immunológiai eredet	Isoimmun, autoimmun	Metamyelocyta-szegment stop
Reticuloendothelialis sequestratio	Hypersplenía	Anaemia, thrombocytopenia
Csontvelő-károsodás	Malígnitás (leukaemia, lymphoma, metasztatizáló szolid tumor)	Anaemia, thrombocytopenia, éretlen myeloid és erythroid sejtek jelenléte a perifériás vérben
Kemoterápia	Myeloid sejtermelés szuppressziója	Csontvelő-hypoplasia, anaemia, thrombocytopenia
Ineffektív granulocyta-termelés	Malnutrició (marasmus, anorexia nervosa), B ₁₂ -, folsavhiány	Megaloblastos anaemia, hypersegmentált neutrophilek

2. táblázat

génbetegségekben és malnutrícióban szenvedőknél, ha gyakori infekciók is jelentkeznek. Pancytopeniában szenvedőknél fontos a csontvelő-biopszia elvégzése. Szteroid és adrenalin mobilizációs tesztek értékelhetősége kétes.

A congenitalis és ciklikus neutropenia etiológiája

A congenitalis és ciklikus neutropenia genetikai hátterében az ELA2 gén mutációja áll, a betegség autoszomális domináns (AD) öröklődésmentet mutat. Az 5 exon hosszúságú ELA2 gén a 19-es kromoszóma rövid karjának 13.3-as régiójában helyezkedik el, közel a többi, hasonló funkciójú enzim kódoló génlókuszokhoz (szerin-eszteráz, proteáz 3, katepszin G). SCN-ben 18, CN-ben 7 különböző mutációt írtak le eddig. Az ELA2 génterméke, a neutrophil elasztáz (NE) enzim 240 aminosavból áll, funkcióját tekintve a szerin-proteázok közé tartozik. A szintetizálódó peptid a Golgi-apparátusban további módosulásokon megy keresztül, majd a neutrophil granulocyták primer/azurophil granulumaiban tárolódik. A fehérje amino-terminális az enzim aktivitásáért felelős, a karboxi-terminális sem a katalízisben, sem a sejten belüli peptidvándorlásban (intracelluláris trafficking) nem játszik szerepet. A legtöbb, eddig leírt ELA2 génmutációt a karboxi-terminális közelében detektálták, távol az enzim katalitikus régiójától. Ezt a tényt erősíti meg azok a kísérletes tanulmányok is, amelyek szerint a mutáns NE normál enzimaktivitást mutat. Feltehetőleg a mutáció az enzim struktúráját sem károsítja nagymértékben. Ismert tény, hogy az SCN-ben vagy CN-ben szenvedő betegek neutrophil granulocytáiban gyorsult az apoptózis folyamata, amely nyilvánvalóan egy másodlagos folyamat lehet. A mutáns ELA2 gén és a gyorsult neutrophil granulocyták turn-over közötti összefüggés a mai napig tisztázatlan. Dong és mtsai a G-CSF-receptor génjének mutációját írták le, amely SCN-ben fokozott rizikót jelent MDS és AML kialakulására.

Klinikai tünetek

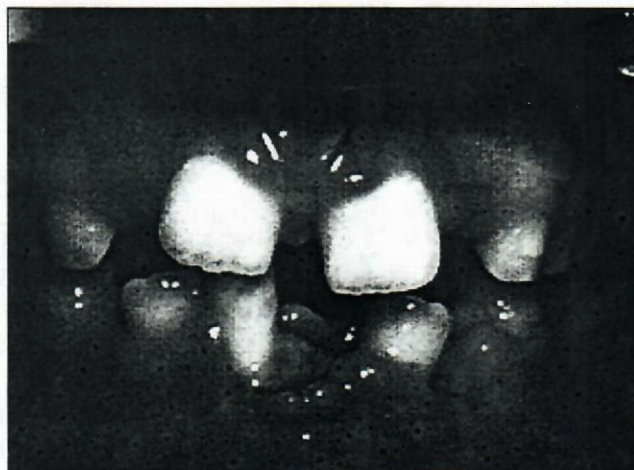
A súlyos congenitalis neutropenia tünetei

A betegség legelső jele lehet a születés után megjelenő köldökzsinór-gyulladás. A későbbi életévekben (gyakran már az első évben) gyakorivá válnak a lázas epizódok, visszatérő bőr-, szájüregi és garatgyulladások.

Sok jelennek meg. Jellemző a szájnyálkahártya-fekély, gingivitis, sinusitis, pharyngitis, nyaki nyirokcsomóduzzanat. Az említettekén kívül előfordulhat hasmenés, tüdőgyulladás, máj-, tüdő-, bőr alatti tályog is. Bacteriaemiával csak az esetek kis százalékában kell számolnunk. A betegség viszonylag gyakran transzformálódik egyéb hematológiai kórképpé (pl. MDS, AML), ezek kialakulásának valószínűsége kb. 10%.

A ciklikus neutropenia tünetei

A kórképet 21 naponként visszatérő láz, szájnyálkahártya-fekélyek, perianalis cellulitis jellemzi. Előfordulnak rövidebb-hosszabb (14-36 nap) periódusok is. A neutropeniás epizódok általában magas lázzal járnak. A bacteriaemia ebben a kórképben is ritka. A neutropeniás ciklusok között a betegek gyakran tünetmentesek. A CN klinikai megjelenése felnőttkorban kevésbé súlyos, mint gyermekkorban. Ennek hátterében az emelkedő immunglobulinszint, a kompenzatorikus monocyták, eosinophil phagocytosis állhat. A leggyakoribb panaszt a visszatérő sinusitis, fejfájás, csontfájdalom, orális ulceratio, fáradékonyság, krónikus gingivitis, korai fogvesztés okozza (1. ábra). A CN legsúlyosabb komplikációja a Clostridiumok által okozott szepszis és a mélyre terjedő cellulitis. CN-ben nem gyakoribb az AML és egyéb hematológiai kórképek előfordulása.



1. ábra Krónikus gingivostomatitis és a fogak elvesztése 6 éves, ciklikus neutropeniában szenvedő betegben

A ciklikus neutropenia a congenitalis neutropeniától elsősorban a neutrophilszám szabályos oszcillációjában különbözik. Az SCN előfordulási gyakorisága

2-3/1 000 000, a CN gyakorisága pedig 1/1 000 000. SCN-re súlyosabb infekciók jellemzők, mint CN-re (5).

Diagnosztikus kritériumok

A congenitalis és a ciklikus neutropenia diagnózisa sorozatos vérvizsgálatokon és a betegség klinikai lefolyásának megfigyelésén alapul (4. táblázat).

CONGENITALIS ÉS CIKLIKUS NEUTROPENIA DIAGNOSZTIKUS KRITÉRIUMAI	
Congenitalis neutropenia:	
• Születés után legalább 3 hónappal, legalább három alkalommal mért ANC < 500/mikroliter • Az abszolút neutrophilszám gyakran < 200/mikroliter • Gyakori visszatérő láz, krónikus gingivitis, infekciók • Csontvelő-aspirációban a neutrophilképzés promyelocytá stádiumában érési stop észlelhető, a myeloblast arány emelkedett, csontvelői eosinophilia jellegzetes lehet • A csontvelő citogenetikai analízise normális • A monocyta- és thrombocytaszám gyakran emelkedett, a haematocrit-érték enyhén csökkent	
Ciklikus neutropenia:	
• A neutropeniás epizódok időtartama általában 21 nap, de ennél hosszabb és rövidebb ciklusok is előfordulhatnak • 4-6 héten keresztül, legalább heti három alkalommal mért ANC < 200/mikroliter 3-5 napon keresztül • A neutrophil-csúcskoncentráció < 2000/mikroliter • A monocyta-, reticulocytaszám általában emelkedett a neutropeniás epizódok alatt • A többi sejt elem (lymphocytá, eosinophil granulocytá, thrombocytá) száma is oszcillál • Csontvelő-aspiráció a congenitalis neutropeniához hasonló abnormalitásokat mutat, amely a 21 napos oszcillációt általában követi	

4. táblázat

Terápia

A korai felismerés és terapia megmentheti a páciens életét. Felületes fertőzés enyhe és mérsékelt neutropeniában szenvedők esetében orális antibiotikumot igényel. Bacteraemia fennállása esetén széles spektrumú antibiotikumokat alkalmazunk intravénásan. A leggyakrabban használt antibiotikum-kombinációk: ticarcillin 200-300 mg/ttkg/die vagy tobramycin 7 mg/ttkg/die három részletben. Kettős béta-laktám terapia széles Gram-negatív spektrumú karboxi-, ureido-penicillinekkal (carbenicillin, ticarcillin, piperacillin) és egy cefalosporinnal (ceftazidin, cefotaxim, ceftriaxon). Ha a beteg szeptikus sokkban van, 3. generációs cefalosporin vagy Gram-negatív spektru-

mú cefalosporin és egy aminoglikozid adása is szóba jön. Az antibiotikum-kezelés hossza függ a láz és a neutropenia fennállásának idejétől. Fontos a fertőzés forrásának tisztázása: bőr, nyálkahártya, bél, húgy-, légutak. Lázkiugrások alkalmával fontos hemokultúra levétele még antibiotikum-terapia alatt is. Hosszú ideig (> 7 nap) alkalmazott antibiotikum-terapia mellett gyakran jelentkezik gombás fertőzés, emiatt amphotericin B adása is indokolt lehet.

A súlyos, veleszületett neutropeniás állapotok évtizedeken át a nagy mortalitással járó betegségek közé tartoztak, a betegek többsége általában a kisdedkort sem érte meg. Az 1980-as évek vége felé készített klinikai tanulmányok a G-CSF (granulocytá kolónia-stimuláló faktor) kezelés hatásosságát bizonyították SCN-ben és CN-ben egyaránt. Az egyéb tanulmányokban közölt glükokortikoszteroid, androgén, lítium, intravénás gammaglobulin és granulocytá makrofág kolónia-stimuláló faktor (GM-CSF) készítmények mind hatástalannak bizonyultak. Az allogén csontvelő-átültetés magas mortalitással járt.

A G-CSF emeli a neutrophilszintet, és a betegek 90%-ában csökkenti a fertőzések gyakoriságát. CN-ben ugyan nem szünteti meg a neutropeniás ciklusokat, azonban lerövidíti azok hosszúságát. A kezelés mellett jelentősen csökken a láz, a szájnálkahártyafekélyek és az infekciók előfordulása. SCN-ben a G-CSF-re adott maximális terápiás válasz gyakran csak 7-10 nap múlva jelentkezik, a legtöbb páciens neutrophilszáma fokozatosan emelkedik. SCN esetében magasabb dózis szükséges (5-6 µg/ttkg/nap, amely akár 50 µg/ttkg/nap dózissal emelhető) a terápiás effektus eléréséhez. Célszerű 5 µg/ttkg/nap dózissal indítani, majd addig módosítani a dózist, amíg a neutrophilszint az $1-2 \times 10^9/l$ koncentrációt eléri. Az injekciókat naponta vagy kétnaponta kell alkalmazni. A Severe Chronic Neutropenia International Registry álláspontja szerint a legtöbb, CN-ben szenvedő beteg terápiás G-CSF dózisa 2 µg/ttkg naponta vagy kétnaponta. Az intermittáló terapia kevésbé hatékony, mellékhatások gyakrabban jelentkeznek. Utánkövetéses vizsgálatok szerint hosszú távú kezelés mellett sem jelenik meg ellenanyag az exogén faktor ellen, és a csontvelő „kimerülését” sem figyelték meg eddig. A thrombocytaszám a G-CSF-kezelés előtt gyakran emelkedett, kezelés után szintje normál tartományban mérhető. A betegek kb. 5%-ában figyeltek meg enyhe thrombocytopeniát. A kezelés

gyakori mellékhatásai közé tartozik az enyhe csontfájdalom és fejfájás. Hosszú távú G-CSF-kezelés ritka mellékhatása lehet az osteoporosis, amelynek oka egyelőre ismeretlen; a gyermekek növekedését és fejlődését nem befolyásolja. A G-CSF-kezelés mellett a betegek kb. 2%-ában figyeltek meg malignus transzformációt, amelynek hátterében valószínűleg a megnövelt túlélési idő és a betegségre jellemző leukemiás predispozíció áll.

Haemopoeticus őssejt-átültetés javasolt G-CSF-terápia hatástalansága, illetve a G-CSF receptor mutációja esetén a malignus transzformáció veszélye miatt.

Összefoglalás

A primer immundefektusok viszonylag ritka megbetegedések, mégis gondolni kell rájuk az alapellátás szintjén is. A részletes, időt nem sajnáló anamnézis-felvétel itt is kiemelt jelentőségű. Krónikus étvágytalanság, testi retardáció, visszatérő, gyakori lázas állapotok, recidiváló, nehezen gyógyuló, terápiára rosszul reagáló fertőzések fennállása esetén mindig gondolni kell immundeficienciára. A gyanú megerősítése számos további – főleg laboratóriumi – vizsgálatot igényel, amelyek elvégzésére már több hazai centrum vállalkozik.

A congenitalis/ciklikus neutropenia iskolapéldája annak a rohamos orvostudományi fejlődésnek, amelynek nap mint nap tanúi vagyunk. A mintegy 20 évvel ezelőtt fatális kimenetű betegségnek bélyegzett körképek ma már kezelhetővé – ha nem is gyógyíthatóvá – váltak. A növekedési faktorok segítségével a betegek életminősége, életkilátása javult, képesek lettek a társadalomba integrálódni, gyermeket vállalhatnak. A hibás ELA2 gén kijavítása, ép génnel történő helyettesí-

tése jelentené a kuratív megoldást, azonban ennek kivitelezése még várat magára. ♦

IRODALOM:

- Ancliff PJ, Gale RE, Liesner R, Hann IM, Linch DC: Mutations in the ELA2 gene encoding neutrophil elastase are present in most patients with sporadic severe congenital neutropenia but only in some patients with the familial form of the disease. *Blood* 98:2645-2650, 2001
- Borregaard N, Cowland JB: Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 89:3503-3521, 1997
- Boxer LA, Blackwood A: Leukocyte disorders: quantitative and qualitative disorders of the neutrophil. *Pediatr. Rev.* 17:19-28, 1996
- Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikan AG, Bos C, Bonilla MA, Boxer LA, Kannourakis G, Zeidler C, Welte K, Benson KF, Horwitz M: Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 96:2317-2322, 2000
- Dinauer MC, Lekstrom-Himes JA, Dale DC: Inherited neutrophil disorders. *Hematology* 303-318, 2000
- Dong F, Brynes RK, Tidow N, Welte K, Lowenberg B, Touw IP: Mutation in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukaemia preceded by severe congenital neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 333:487-493, 1995
- Kriván G: Sülyos krónikus neutropéniák. *Gyermekgyógyászat* 55:183-187, 2004
- Lekstrom-Hies JA, Gallin JI: Advances in immunology: Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N. Engl. J. Med.* 343:1703-1714, 2000
- Li FQ, Horwitz M: Characterization of mutant neutrophil elastase in severe congenital neutropenia. *J. Biol. Chem.* 276:14230-14241, 2001
- Lakshman R, Finn A: Neutrophil disorders and their management. *J. Clin. Pathol.* 54:7-19, 2001
- Shapiro SD: Neutrophil elastase. *Am. J. Respir. Cell. Biol.* 26:266-268, 2002
- Takahashi H, Nukiwa T, Yoshimura K, Quick CD, States DJ, Holmes MD, Wang-Peng J, Knutsen T, Crystal RG: Structure of the human neutrophil elastase gene. *J. Biol. Chem.* 263:14739-14747, 1988

Health Resources International recruitment company



• We are looking for experienced
General Practitioners (GP) for Private
Primary Care and Walk-In Centres in many
places all over in the UK.

• Basic conditions:

- Long term contract (min 1 year)
- Annual salary around £ 65,000

• We help you with the GMC registration

• For more information please call:

- +36 30 9311 933
- +44 1753 621 227

• Or email enquires to

info@healthresourcesinternational.co.uk

*Because of the UK regulations you need to have
primary and secondary qualifications
from the European Union*

A folyóirat 2004/11. számában közzétett AstraZeneca
skandináv rejtvény kisorsolt nyertesei:

Dr. Dénes Margit, Budapest
Dr. Gulyás Ilona, Budapest
Dr. Fehér Csilla, Budapest
Dr. Góbor Anikó, Budapest
Dr. Molnár Mariann, Szentendre

A terápiás teszt kérdéseire helyesen válaszolók nyertesei:

Dr. Laczkovszky Győző, Diósjenő
Dr. Lizák Anna, Gyomaendrőd
Dr. Lőcsei Ágnes, Lőrinci
Dr. Makláry Dániel, Budapest
Dr. Surányi Lajos, Szolnok