

Severe Congenital Neutropenia (SCN) (“syndroom van Kostmann”)

Auteur: Marrie Bruin, Marije Bartels

Datum : juli 2019

Inleiding

SCN wordt gekenmerkt door een ernstige congenitale neutropenie op basis van een vroege rijpingsstop in de myelopoïese. Het is een zeldzame aandoening met een incidentie van < 1:1.000.000. Op basis van het overervingspatroon worden een aantal subtypes onderscheiden: een autosomaal dominante vorm van SCN, waarbij in de meeste gevallen mutaties in *ELANE* (voorheen *ELA-2* genoemd) worden aangetoond, maar ook mutaties in *GFI-1*, *WAS* of het recent ontdekte *JAGN1* zijn aangetoond. Autosomaal recessieve SCN is het gevolg van mutaties in *HAX-1* (Kostmann syndroom), *G6PC3*, maar ook mutaties in *VPS45* zijn beschreven. Bij een klein deel van de patiënten is tot heden geen genetische afwijking aangetoond. De verschillende subtypes presenteren zich vrijwel klinisch identiek en het beenmerg vertoont in alle gevallen een rijpingsstop op niveau van de promyelocyten. SCN wordt beschouwd als een preleukemische aandoening. Sinds 1987 worden patiënten met SCN behandeld met G-CSF. Doel van deze behandeling is het aantal neutrofiele granulocyten > 1000/μl te handhaven. De overall mortaliteit tengevolge van infecties is 0,9% per jaar voor de gehele groep patiënten met SCN. Er lijkt een genotype- fenotype relatie te bestaan tussen G-CSF behoefte en infectiegevoeligheid waarbij patiënten met een SCN op basis van een *ELANE* mutaties gemiddeld een hogere G-CSF behoefte hebben. Daarbij is er een relatie aangetoond tussen de G-CSF dosering die nodig is om voldoende neutrofiele granulocyten te verkrijgen en het risico op sterfte door infectie. De mortaliteit tengevolge van infecties bedraagt bij patiënten met een hoge G-CSF(> 8μg/kg/dag) behoefte 14% na 10 jaar. SCN is een premaligne aandoening met een cumulatief risico op het ontwikkelen van leukemie (AML, ALL, CMML) van 8% na 12 jaar. Leukemie komt voor bij alle genotypes. Gedurende het leven kunnen patiënten met SCN secundaire mutaties ontwikkelen in met name de G-CSF receptor en ook in de myeloïde transcriptiefactor *RUNX1*. De aanwezigheid van een G-CSF receptor mutatie is sterk gecorreleerd met het ontwikkelen van een leukemie maar er is tot heden geen duidelijke tijdsrelatie tussen de ontwikkeling van de G-CSF receptormutatie en de leukemie. De patiënten bij wie naast een G-CSFR mutatie ook een *RUNX1* mutatie wordt aangetoond, ontwikkelen vrijwel zeker acute myeloïde leukemie. De aanwezigheid van een *RUNX1* mutatie is een directe indicatie voor stamceltransplantatie. Een hoge (>8μg/kg/dag) G-CSF behoefte is eveneens geassocieerd met een verhoogd risico op het krijgen van leukemie (cumulatief risico MDS/AML 40% na 10 jaar)

Kliniek

SCN kenmerkt zich klinisch door ernstige bacteriële infecties vanaf de geboorte. Een vertraagd afvallende navelstreng (>2 weken) kan een eerste symptoom zijn. De infecties zijn initieel vaak in de huid of longen gelokaliseerd maar kunnen overal optreden. Een tweede klinisch kenmerk is tandvlees zwelling met gingivitis en afteuze mondlaesies.

In het perifere bloed ontbreken neutrofiele granulocyten, en wordt een relatieve monocytose gezien en een toename van eosinofiele granulocyten.

Pathofysiologie

Naar de huidige inzichten is SCN een gevolg van een genetisch defect. Er zijn inmiddels meerdere mutaties bekend, waarvan mutaties in *ELANE* het meest frequent voorkomen en waarvan er inmiddels >100 zijn beschreven. *ELANE* mutaties kunnen leiden tot structurele afwijkingen in het neutrofiel elastase (NE) eiwit. Gestoorde productie van NE in (pro-)myelocyten resulteert in een ophoping van defect NE (verlies van proteolyse en secretie functie) in het cytoplasma, met als gevolg hiervan activatie van de zogenaamde “unfolded protein response” en hieropvolgende versnelde apoptose van neutrofiel voorlopers.

(Differential) Diagnose

Kenmerkend voor SCN is het optreden van serieuze bacteriële infecties vanaf de geboorte. In het perifere bloed ontbreken neutrofiële granulocyten. Differentiaal diagnostisch moet een neutropenie door allo- of autoantistoffen worden uitgesloten. Bij afwezigheid van antistoffen gericht tegen neutrofiële granulocyten moet beenmerg onderzoek worden ingezet: het beenmerg bij SCN vertoont het typische beeld van een rijpingsstop op niveau van promyelocyten. Rijpe vormen van de myeloïde reeks ontbreken volledig. Er is vaak een toename van eosinofiele myeloïde vormen. De cellulariteit van het beenmerg is normaal.

Op grond van het typische beenmerg beeld kan de diagnose SCN worden gesteld. Vervolgens kan d.m.v. mutatie analyse het genetische defect worden aangetoond.

Therapie

Patiënten met SCN kunnen worden behandeld met G-CSF. Maar liefst 95% van de patiënten reageren op G-CSF waarbij het streven is om het aantal neutrofiel granulocyten >1000/ μ L te houden. Tijdens een infectie is de G-CSF behoefte vaak groter en moet de dosis worden aangepast. Elke patiënt heeft zijn eigen optimale dosis. Zodra de diagnose is gesteld kan worden begonnen met een dosering van 5 microgram G-CSF/kg/dag subcutaan. Als er na 10 dagen geen effect is moet de dosis worden verdubbeld. Sommige patiënten hebben relatief hoge doseringen G-CSF nodig. Ook als de ANC > 1500/ μ L is blijft er een verhoogd risico op infecties met een mortaliteit tussen de 0,9-1,4 % per jaar.

Patiënten die niet of onvoldoende reageren op G-CSF dienen adequate antibiotische profylaxe (co-trimoxazol) te krijgen waarbij ook rekening moet worden gehouden met schimmel en gist infecties (fluconazol zo nodig).

Er is een primaire indicatie voor allogene stamceltransplantatie bij patiënten die niet reageren op G-CSF. Bij patiënten die wel reageren op G-CSF moet jaarlijks beenmerg onderzoek worden verricht ter controle van de ontwikkeling van MDS en/of de ontwikkeling van G-CSF receptormutaties en RUNX1 mutaties. Zowel bij een MDS als bij clonale evolutie op basis van G-CSFR en/of RUNX1 mutaties is een stamceltransplantatie geïndiceerd. Chronisch gebruik van G-CSF kan leiden tot osteopenie. Naast beenmergcontroles dient ook botdichtheid jaarlijks te worden gecontroleerd middels een dexamethason scan. Patiënten worden profylactisch behandeld met calcium en vitamine D supplementie.

Referenties

Rosenberg *et al.* The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. (2006) *Blood*, 107, 4628-4635.

Boztug & Klein. Genetics and pathophysiology of severe congenital neutropenia syndromes unrelated to neutrophil elastase. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Feb;27(1):43-60,

Horwitz *et al.* ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Feb;27(1):19-41.

Touw. Game of clones: the genomic evolution of severe congenital neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:1-7.

Borzutzky *et al.* Osteoporosis in children with severe congenital neutropenia: bone mineral density and treatment with bisphosphonates. *Journal of pediatric hematology/oncology* **28**, 205-209.