

Ett fall

- 1a barnet. Partus v 39+2, lång vattenavgång
- Söker med andningsbesvär vid 3 v ålder
- Haft apne, indragningar
- Lite medtagen, CRP 72, ingen feber,
- Ab
- Stråkiga infiltrat
- Neutrofiler $< 0,1 \times 10^9/l$



- Neutrofiler fortsättningsvis konstant $< 0,1 \times 10^9/l$
- Profylaktisk antibiotika
- Monocyter o eosinofiler höga
- Hb och tpk ua
- Pro LL37 $< 3,4$ (ref (ref: 269 – 1008))
- Benmärgsus visar avsaknad av neutrofila prekursorer med stopp vid promyelocyt/myelocyt
- Nästa steg?



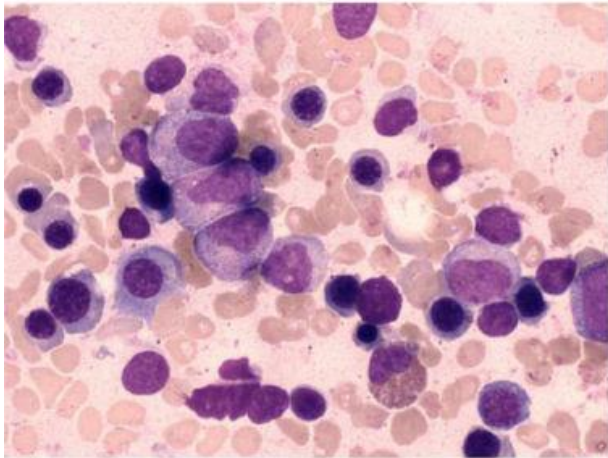
- Helgenomssekvensering visar en 15 baspars deletion i ELANE genen som kodar för neutrofilelastas. Leder till ett stopkodon
- Vanligtvis AD nedärvning, men friska föräldrar
- Insatt på stigande doser G-CSF, filgrastim,
- Målet är neutrofilnivåer kring $1,0 \times 10^9/l$

SCN ELANE mutationer

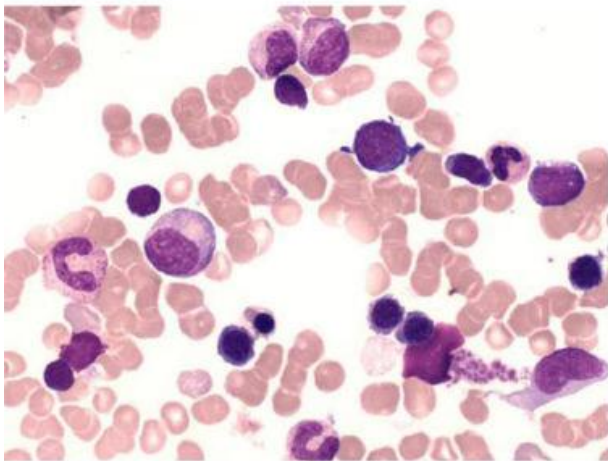
- Leder till för tidig apoptos i märgen
 - Därav stopp i promyelocyt/myelocytstadiet
- 20 - 30% risk att utveckla MDS/AML

Patient (P4)

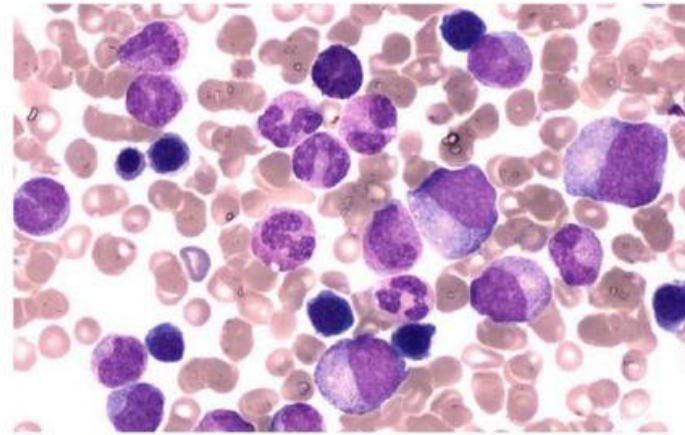
with blockage



without blockage



Healthy control



- Kräver höga doser G-CSF
- 30 - 60 mikrog/kg/dygn
- Mkt svårstyrt i början pga tillväxten
- Höga lymfocyter, eosinofiler, monocyter
- Ökar risken markant för MDS utveckling
- Flera bakteriella infektioner, bl a otiter
- Rörbehandling

Årliga benmärgsus 2023 och 24 visar komplett utmognad (med beh), ingen MDS utveckling, cytogenetik ua, normal cellularitet

Pga av den svåra bilden med höga doser G-CSF bestäms i samråd med Huddinge om stamcellstransplantation

- ALLO HSCT MUD 20240822 på Huddinge
- I efterförloppet fått Parainfluenta post bmt
- Sedan svår CMV reaktivering
- Behandling med flera preparat mot CMV samt cytotoxiska T-lymfocyter mot CMV från moder 241108

Cyklisk neutropeni

- Mutationer i genen för neutrofil elastas – ELANE, 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 viss cyklicitet i trombocyt, monocyt och retikulocyttal

- Varierande behandling beroende på grad av besvär
- Ibland G-CSF men notera neutrofiltopparna
- Ibland profylaktisk antibiotika

Parodontit vid neutropeni



Tät kontakt med specialisttandläkare

Ett fall av neutropen feber (?)

2 årig pojke med feber

Inlägges på Sachsska pga feber i juli 2023.

Tid: Haft några feberepisoder utan fokalitet. Ej sjukhusvård

Akt: Feber och stomatit och fått PC av tandläkare i slutet av juni. Febern upp mot 40 grader

Försämras under pågående beh och inlägges CRP 88, neutrofiler 0,4 - 0,6, övrigt blodstatus ua, trombocytos

- Bedöms som neutropen feber då man inte finner något fokalt. Pip/Tazo. Neutrofiler normaliseras Herpes gingivostomatit? Feberfri men sen åter feber, sammanlagt tre veckor 38,5 - 40, ofta accentuerad nattetid. Hem med spektramox
- Omfattande mikrobiologisk utredning med upprepade blododlingar och andra odlingar, omfattande virusprovtagning, allt ua
- Remiss hemamottagningen neutropen feber? Autoinflammatorisk sjukdom?
- Beställes neutropeniutredning inkl Pro-LL37
- ELANE mutation? Avvaktar genetik efter ProLL37

- Immunmott 14/7, kommer med pappa. Her ingen känd blodsjukdom, immunbrist, neutropeni eller autoinflammatorisk sjukdom. Modern PTSD sjukhus-traumatiserad. Inga syskon
- Tid 2 episoder feber utan fokalitet 3 - 4 dygn, november
- Fortsatt feber. Neutrofiler 0,5 – inläggning avd
- Stort afte i munnen. I övrigt blankt status



- Ultraljud buk, pulmrtg – lätta skyiga perihilära infiltrat, hjärta ua

- MIS-C? 24/7 IVIG 2 g/kg
- Åter mott 26/7

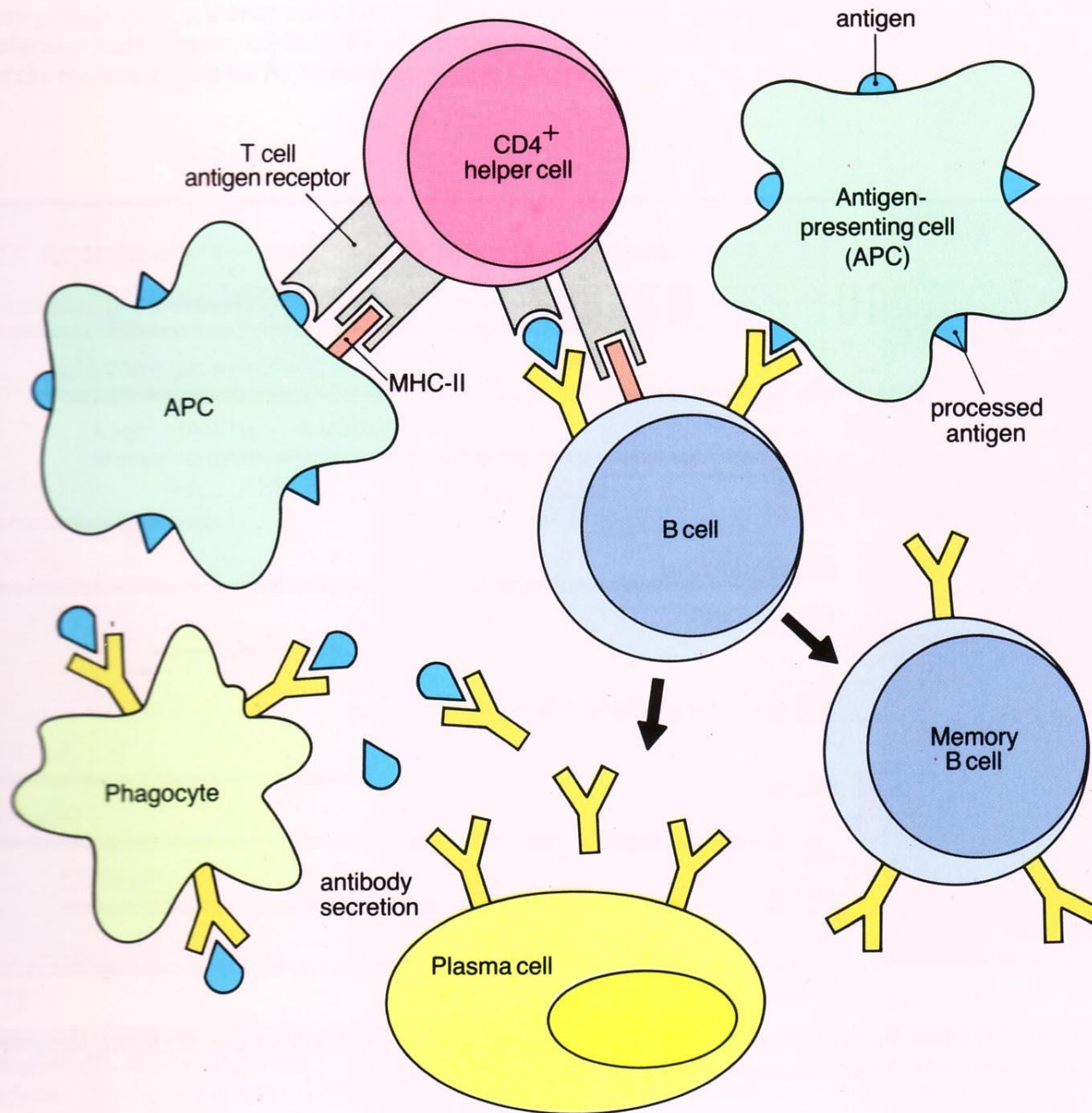
Feberfri. Klart förbättrad av Ivlg? Feberfri senaste dagarna

- IgG före Ivlg: IgG < 0,19g/l, IgA < 0,07 g/l, IgM 2,7 g/l Inga granulocyta. Pro LL37 lågt 30 (ref: 269 – 1008)
- Beställes helgenomssekvensering immunbristpanel. HIGM? B o T cellspaneler. CD40 liganden. BM ua

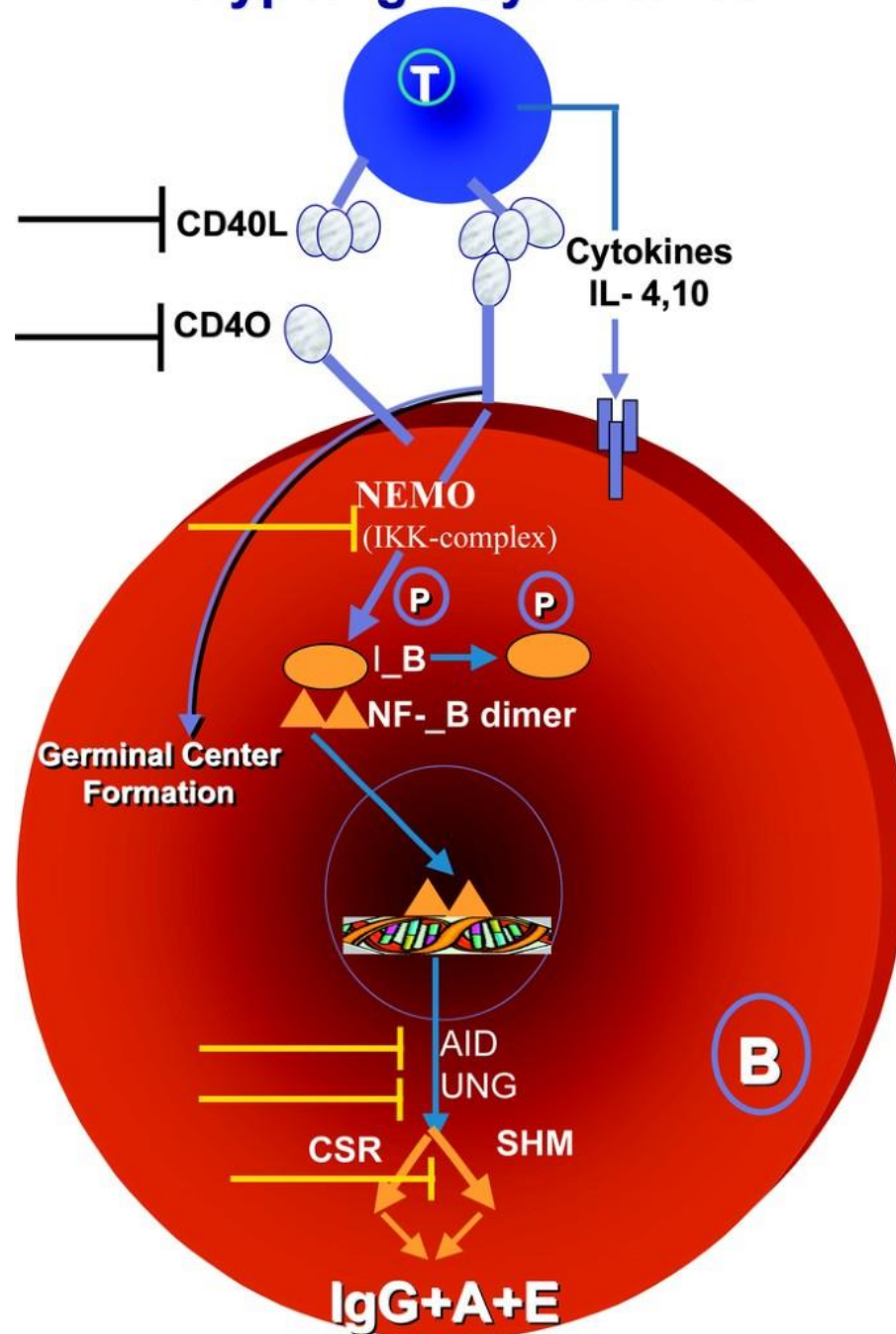
- I väntan på helgenomssekvensering

- Sc Ig beh
- Bactrim profylax
- 2/8 feberfri neutrofiler 1,9
- Fortsatt väs normala neutrofiler efter Ig substitution fram till tx
- Väs normala T o B cellpopulationer

- Svar från klinisk genetik: Missense variant i genen för CD40 liganden.
- c.761C>G
- p.Thr254 Arg
- Ej tidigare beskriven men väl varianterna Thr – Lys och Thr - Met
- Könsbunden HIGM syndrom
- Mor hemizygot för samma variant
- Funktionell analys: CD40 liganden uppregleras ej vid stimulering
- Kontakt med Huddinge förberedelse för HSCT HLA typningar

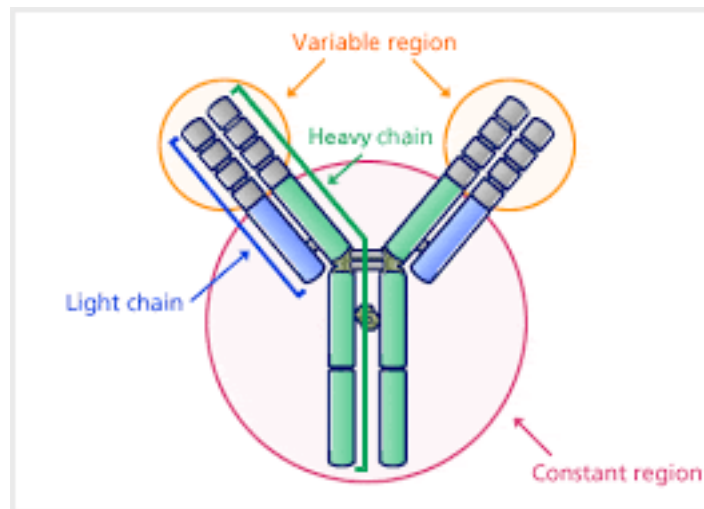


Hyper IgM syndromes

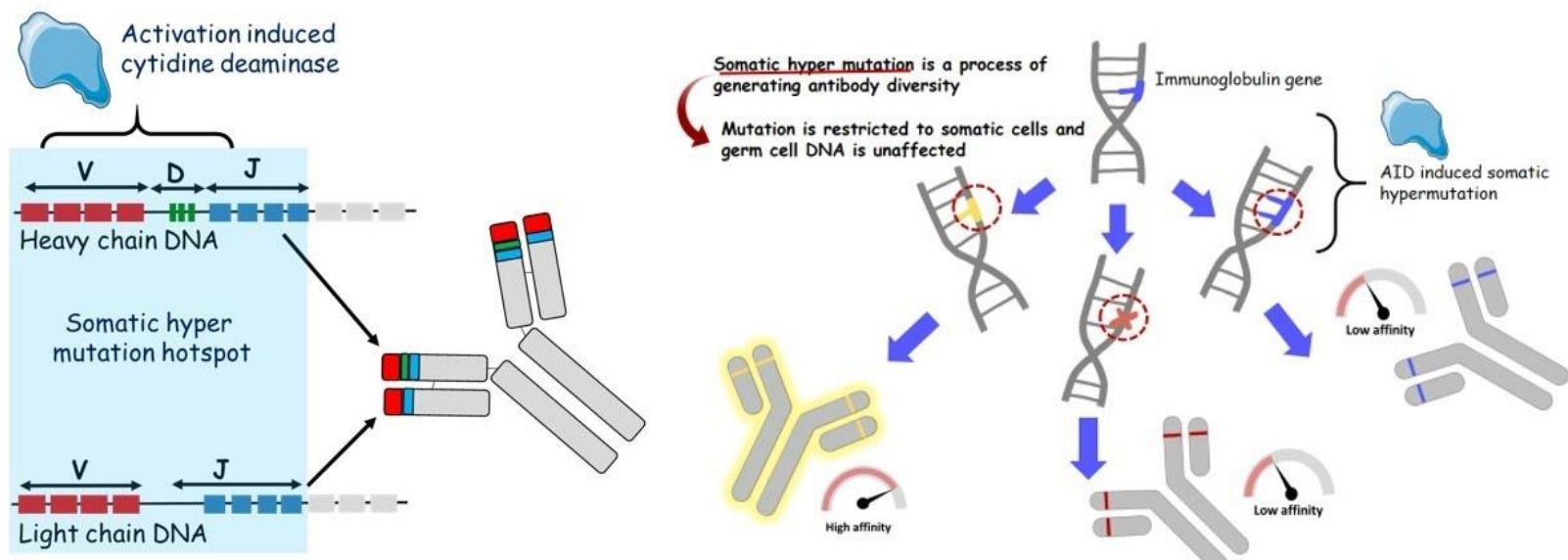


What is the difference between class switching and somatic hypermutation?

- SHM results in mutations being introduced into the V region of the heavy chain and light chain, altering the affinity of the immunoglobulin for its antigen. Whereas in CSR, the initial heavy-chain C regions are replaced by another isotype, modifying the effector activity of the immunoglobulin but not its specificity.



Somatic hyper mutation



- Transplantation 3 månader efter initial kontakt, med MUD donator på HS, PBSC
- Konditionering med Grafolon, Treosulfan Tiotepa/Fludarabin
- Post tx haft svår tarm GVHD och EB virus reaktivering efter tx men mår fn bra

- Går det nu att förstå varför det blir neutropen feber på så "relativt höga" neutrofilnivåer?

Sjukdomspanorama samtliga Hyper IgM syndrom HIGM

- Medianålder för diagnos före 1 års ålder
- Ökad risk för infektion med bakterier, virus, parasiter och svamp
- Upprepade och långdragna bakteriella infektioner i lunga, öron och sinus. Upprepade pneumonier - bronkiektasier
- Sepsis och meningit
- Encefalit sannolikt på basen av infektion, särskilt enterovirus.
- Tarminfektioner
- Orala sår, gingivit, proktit och perianala sår, associerad med neutropeni

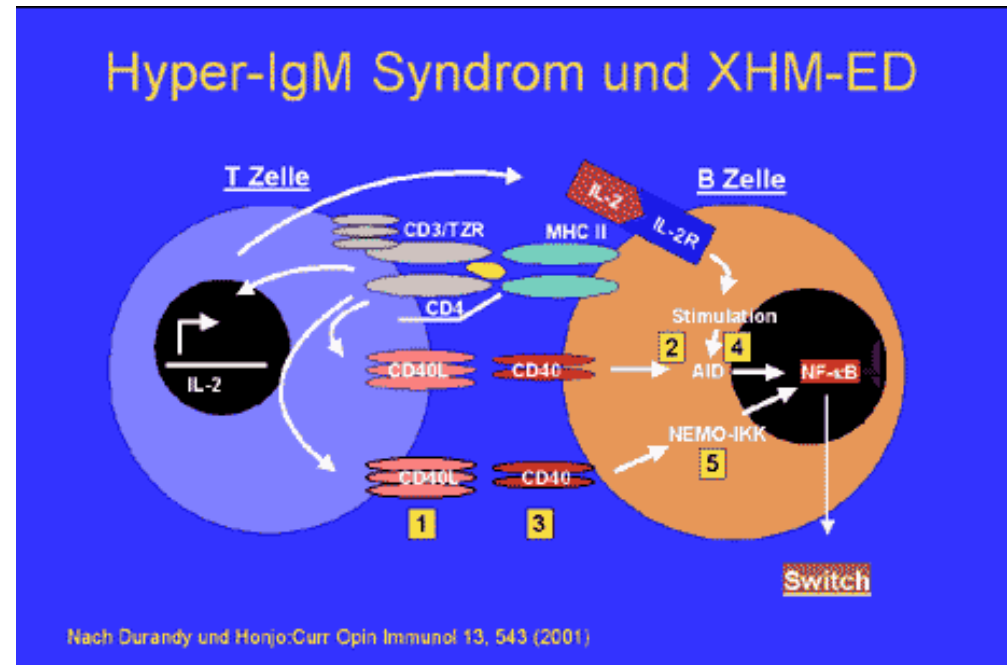
HIGM Vid CD40L och CD40 defekt dessutom:

- Opportunistiska infektioner
- Pneumoni med *Pneumocystis jiroveci* (debutsymtom hos 40 %)
- 40 % har neutropeni vid diagnos, 60–70 % utvecklar det över tid
- *Toxoplasma*, kryptokocker, *histoplasma* sp, atypiska mykobakterier, *Leishmaniasis*, *Candida* sp, *Bartonella*,
- *Aspergillus* sp
- Kronisk kryptosporidios med persisterande diarré och dålig tillväxt.
- Kroniska viroser med herpesvirusgruppen och parvovirus
- Ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar såsom artrit, IBD, ITP,
- Hemolytisk anemi, tyroideasjukdom, autoimmun hepatit och nefrit

Behandling HIGM syndrom

- HIGM med opportunistiska infektioner CD40L och CD40
 - Antibiotika och PJP profylax, därefter så snart som möjligt HSCT, stamcellsstransplantation
- Vid övriga former ScIg behandling och vb antibiotikapfylax

- B-cellsdefekter med autosomalt recessiv nedärvning
- AID
- AID C-terminal
- UNG
- NFkB
- MSH6
- PMS2





Kända orsaker till kongenital neutropeni

En växande lista, fn minst 29

- ELANE
- Hax1 mutation = Kostmanns sjukdom
- G6PC3
- CLPB mutations
- *GFI1*
- *WASP* (*gain-of-function 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 syndrome, pankreas insuff
 - Cartilage-hair hypoplasia
 - Dyskeratosis congenita – påminner om Fanconi anemi
 - Chediak-Higashi syndrome
 - TCIRG1
 - CXCR4 – WHIM
 - Cohen syndrome
-
- Ytterligare många, men ovanliga sjukdomar
 - En lista på specifika symtom finns i SLIPs Riktlinjer

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

