

ATT LEVA MED SVÅR KRONISK NEUTROPENI
En handbok för patienter och deras familjer

Skriven för
SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

av

Audrey Anna Bolyard, R.N., B.S.
Tammy Cottle
Carole Edwards, R.G.N/R.S.C.N., BSc.
Sally Kinsey, M.D.
Beate Schwinzer, Ph.D.
Cornelia Zeidler, M.D.

Översättning av
Peter Fernegård, Amgen Sverige
Fakta granskade av
Jan Palmblad och Göran Carlsson

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

INNEHÅLL

INLEDNING	3
HUR BLOD BILDAS	4
VAD ÄR NEUTROPENI?	5
OLIKA TYPER AV SVÅR KRONISK NEUTROPENI	6
SVÅR KONGENITAL NEUTROPENI ELLER KOSTMANNS SYNDROM	6
CYKLISK NEUTROPENI	10
SHWACHMAN-DIAMONDS SYNDROM	11
GLYKOGENUPPLAGRINGSJUKDOM TYP 1B	11
IDIOPATISK NEUTROPENI	12
AUTOIMMUN NEUTROPENI	12
ANDRA TILLSTÅND SOM FÖRKNIPPAS MED NEUTROPENI	12
DIAGNOS AV SVÅR KRONISK NEUTROPENI	13
KONTROLL AV BLODSTATUS	13
ANDRA BLODPROVER	13
BENMÄRGSPROV	13
CYTOGENETISK UNDERSÖKNING OCH MOLEKYLÄRA TESTER	14
UNDERSÖKNINGAR AV ANDRA TILLSTÅND	14
BEHANDLING AV SVÅR KRONISK NEUTROPENI	14
G-CSF (GRANULOCYT-KOLONISTIMULERANDE FAKTOR)	15
BENMÄRGSTRANSPLANTATION (BMT)	16
ÖVRIGA BEHANDLINGAR	16
LÅNGSIKTIG BEHANDLING AV SVÅR KRONISK NEUTROPENI	17
KONTROLL AV BENMÄRG	18
GRAVIDITET	18
PSYKOSOCIALA EFFEKTER	18
SCNIR (SEVERE CHRONIC NEUTROPENIA INTERNATIONAL REGISTRY)	19
STÖDGRUPPER	22
VANLIGA FRÅGOR OCH SVAR OM SVÅR KRONISK NEUTROPENI	23
BILAGA A	26
ORDLISTA	27

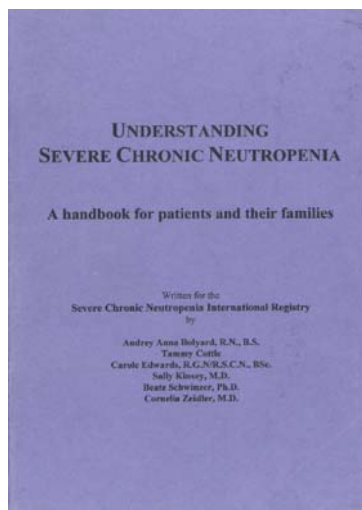
SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

INLEDNING

Svår kronisk neutropeni (SCN) är namnet på en grupp sjukdomar där neutropeni är det primära problemet. Neutropenis svårighetsgrad och symtom varierar mycket mellan de olika sjukdomarna och även från patient till patient inom varje sjukdomstyp. Den här handboken har tagits fram för att du ska få bättre kunskap om SCN. Den har skrivits för att svara på många av de frågor du kan ha om neutropeni och dess behandling. Vi hoppas att du har användning för boken och att den kan hjälpa dig och/eller ditt barn att hantera sjukdomen. Syftet med handboken är att ge dig information och göra det lättare för dig att gå tillbaka till din läkare och ställa frågor. Utredning och forskning kring neutropeni och dess behandling är en fortgående process. Den här handboken är alltså inte heltäckande och aktuell information kan hämtas på vår webbplats.

<http://depts.washington.edu/~registry/>



Handboken är skriven av personalen på SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry). SCNIR grundades 1994 med stöd av Amgen Inc., Thousand Oaks, Kalifornien, USA. Den 1 juli 2000 blev SCNIR en oberoende organisation engagerade i forskning och utbildning om kroniska neutropenier. Vi vill tacka ledamöterna i SCNIR:s rådgivande kommitté för deras bidrag samt Debra Scarlata och Carol Fier vid Amgen Inc. för att de granskat innehållet.

Professor Jan Palmblad, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge och med dr Göran Carlsson vid Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Solna har faktagranskat texten och anpassat den till svenska förhållanden.

När vi i detta dokument skriver ”du” menar vi dig/ditt barn.

Ord i texten som är skrivna med *kursiv* stil förklaras ytterligare i bifogad ordlista.

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

HUR BLOD BILDAS

Benmärgen är den plats i kroppen där alla blodkroppar bildas. Benmärgen finns, precis som namnet antyder, i benen. Skelettet hos en vuxen person består av olika typer av ben. Benen i armarna och benen kallas rörben och har en inre hållighet som i huvudsak innehåller fettvävnad, nerver och blodkärl. Benmärgen i rörbenen har gul färg och kallas på grund av sitt fettinnehåll gul benmärg. Den gula benmärgen bildar inte blodkroppar hos en vuxen person.

Den röda, blodbildande märgen finns i olika typer av ben, som är platta som bröstbenet och höftbenet. Dessa ben är inte ihåliga utan innehåller ett svampaktigt material av bensubstans. Mellanrummen mellan benstrukturerna är fyllda med små nästen av blodbildande celler, stödjande celler och ett nätverk av nerver och små blodkärl som tillför näring. Den medicinska termen för blodbildning är *hematopoies* (se bild 1).

Det finns tre typer av blodkroppar:

- Röda blodkroppar (*erythrocyter*) transporterar syre från lungorna till kroppens alla vävnader
- *Blodplättar (trombocyter)* som är viktiga för blodets koagulering
- *Vita blodkroppar (leukocyter)* som svarar för kroppens försvar mot infektioner. Det finns tre viktiga typer av *vita blodkroppar*: *granulocyter*, *monocyter* och *lymfocyter*. *Neutrofiler* utgör huvuddelen av granulocyterna.

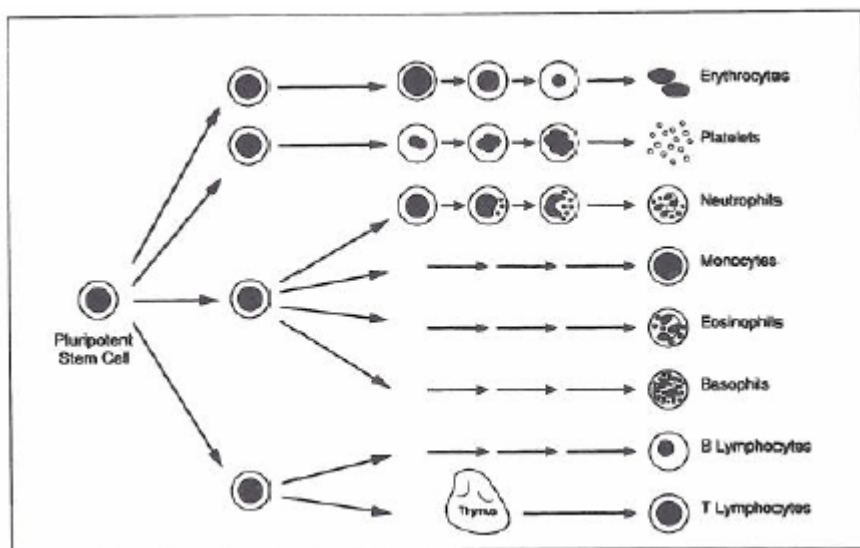


Bild 1. Alla typer av blodkroppar som visas längst till höger kommer från en enda "modercell", den så kallade *pluripotenta hematopoetiska stamcellen*.

Produktionen och utvecklingen av blodet kontrolleras noggrant i benmärgen så att det bildas rätt antal av varje typ av blodkropp för att hålla kroppen frisk. Cirka 3 miljoner röda och 120 000 vita blodkroppar produceras per sekund. De mogna blodkropparna lämnar benmärgen och går in i blodbanan och cirkulerar runt i kroppen med blodet. Alla olika typer av blodkroppar kommer från en enda celltyp som kallas *stamcell*. Det är bara en mycket liten del av benmärgen och blod-

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

kropparna som är stamceller. Det är dessa man måste samla in vid stamcells- eller benmärgs-transplantation (BMT).

Alla blodkroppar dör till slut, men livslängden varierar mellan de olika typerna. Röda blodkroppar lever cirka fyra månader efter att de lämnat benmärgen, medan trombocyterna bara lever några dagar och granulocyterna (neutrofila) bara några timmar.

VAD ÄR NEUTROPENI?

Termen neutropeni beskriver ett tillstånd där antalet neutrofila granulocyter i blodet är för lågt. Neutrofila granulocyter är mycket viktiga för att försvara kroppen mot bakterieinfektioner (se bild 2) och därför är en patient med för lågt antal neutrofila mer mottaglig för bakterieinfektioner. Neutropeni kan bero på olika saker. Patienter som har cancer kan bli neutropena på grund av den *kemoterapi* de får och ibland uppkommer neutropeni efter en virusinfektion. En del människor föds med neutropeni, men i vissa fall är orsakerna till neutropeni okänd.

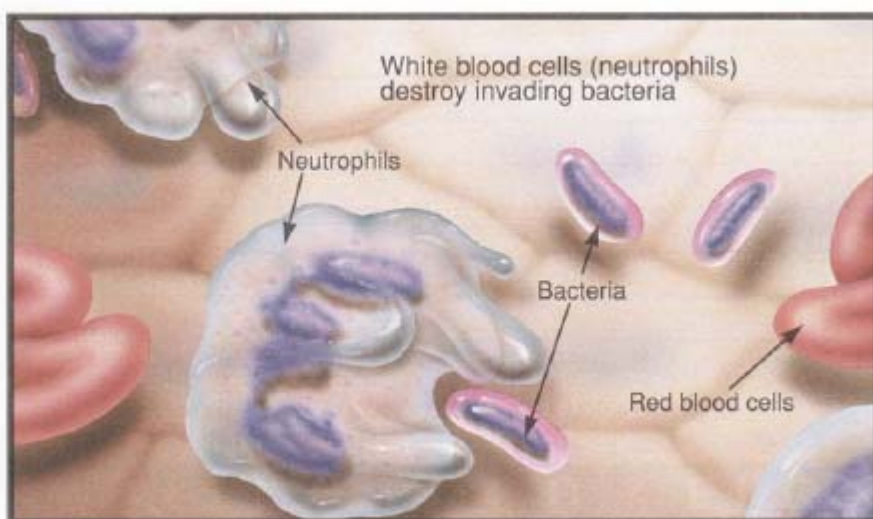


Bild 2. Bild av blodbanan ”genom ett fönster” i väggen på ett blodkärl.

Graden av neutropeni kan variera stort. I allmänhet innehåller blodet hos friska vuxna cirka 1 500 till 7 000 neutrofila granulocyter per mm^3 ($1,5\text{--}7,0 \times 10^9/l$). Hos barn under 6 år kan antalet vara lägre. Neutropenis svårighetsgrad beror i allmänhet på det totala antal neutrofila granulocyter (ANC) och kan beskrivas enligt följande:

- Lätt neutropeni innebär att ANC ligger under en nedre gräns på $1,5 \times 10^9/l$, men är högre än $1,0 \times 10^9/l$
- Måttlig neutropeni innebär att ANC ligger mellan $0,5 \times 10^9/l$ till $1,0 \times 10^9/l$
- Svår neutropeni innebär att ANC ligger under $0,5 \times 10^9/l$

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

Neutropeni kan vara kortvarig. Då säger man att patienten har akut neutropeni. Men om en patient har neutropeni under en längre period, dvs. längre än tre månader, säger man att patienten har kronisk neutropeni.

De symtom som patienterna upplever beror på graden av neutropeni. Ju lägre antal neutrofila granulocyter, desto större infektionsrisk. Risken ökar om det låga antalet neutrofila granulocyter består i mer än tre dagar. Infektionerna omfattar mellanöroninflammation, tonsillit (halsfluss), halsont, munsår, tandköttinflammation (gingivit och parodontit) och hudabscesser (bölder). Feber (kroppstemperatur över 38,5 C) måste tas på stort allvar hos den neutropena och sköterska eller läkare måste kontaktas.

Svår neutropeni kan leda till allvarliga problem som kräver omedelbar vård och omsorg, eftersom det finns risk för att patienten när som helst utvecklar en bakterie-, svamp- eller blandinfektion. Dessa infektioner kan vara livshotande om patienten har en ihållande svår neutropeni. Då är det viktigt att han eller hon så snart som möjligt får träffa en läkare och får behandling med läkemedel (t.ex. antibiotika) för att bekämpa infektionen.

OLIKA TYPER AV SVÅR KRONISK NEUTROPENI

Svår kronisk neutropeni kan finnas från födseln (kongenital neutropeni) eller uppkomma när som helst i livet (förvärvad neutropeni). Den kan utvecklas av sig själv eller som ett åtföljande symptom till en annan bakomliggande sjukdom. Följande lista är exempel på olika typer av kroniska neutropenier.

- Neutropenier som finns från födseln:
 - Svår kongenital neutropeni (*Kostmanns syndrom*)
 - Cyklisk neutropeni
- *Metabol* sjukdom som går med neutropeni:
 - Shwachman-Diamonds syndrom
 - Glykogenupplagringssjukdom typ 1b
- Förvärvade neutropenier:
 - Autoimmun neutropeni
 - Idiopatisk neutropeni

De olika typerna av neutropeni beskrivs utförligare nedan.

SVÅR KONGENITAL NEUTROPENI ELLER KOSTMANNNS SYNDROM

Kongenital neutropeni, även kallad Kostmanns syndrom, är en sällsynt typ av neutropeni som finns från födseln. Det är en ärftlig sjukdom och därför kan mer än en familjemedlem vara drabbad, men sporadiska fall där endast en familjemedlem är drabbad förekommer också. I nuläget finns dock inget diagnostiskt test som kan utföras på foster. Kongenital neutropeni är oftast mycket svår och patienterna saknar ofta helt neutrofila granulocyter i blodet vid den tidpunkt då diagnosen ställs. Patienter som får diagnosen kongenital neutropeni eller Kostmanns syndrom

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

uppvisar normalt vad man kallar mognadshämning (se bild 3) i den tidiga utvecklingen av neutrofila granulocyter i benmärgen. Det betyder att deras neutrofila granulocyter sällan mognar till blodkroppar som kan bekämpa infektioner.

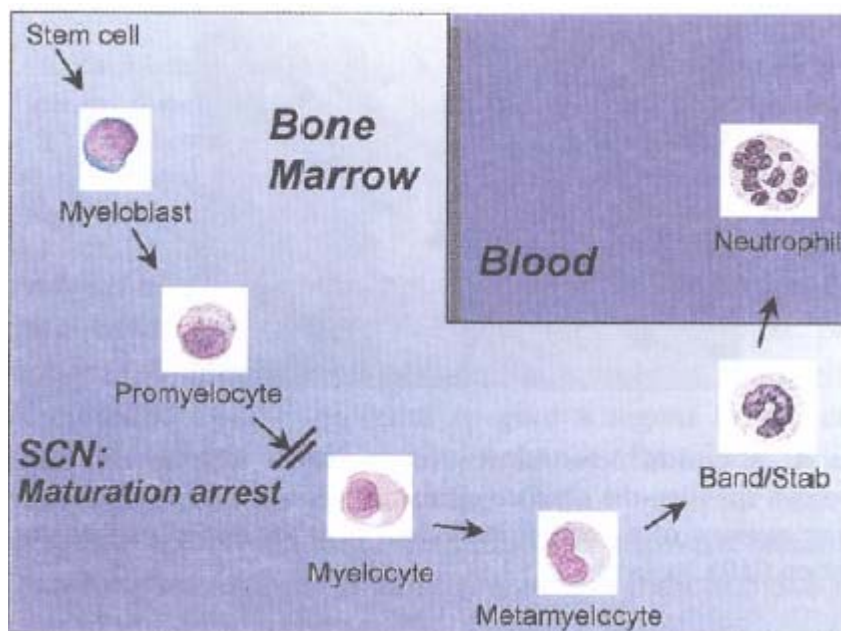
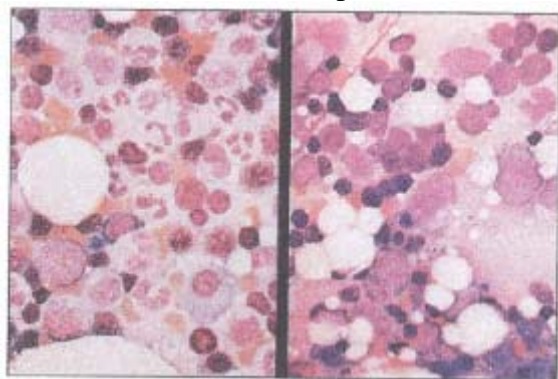


Bild 3. Hos friska personer mognar stamceller till segmenterade neutrofila granulocyter, som lämnar benmärgen och går in i blodbanan. Hos patienter med Kostmanns syndrom blockeras mognaden redan hos de tidiga prekursorcellerna, *promyelocyterna*.

Dessa patienter lider av svåra bakterieinfektioner, t.ex. lunginflammation, hudabscesser eller öroninflammationer under livets första månader. Därför kan kongenital neutropeni hos de flesta patienter diagnostiseras i tidig barndom. Ett blodprov och ett benmärgsprov krävs för att kunna ställa en riktig diagnos. För ytterligare information se kapitlet **DIAGNOS AV SVÅR KRONISK NEUTROPENI**.

När ett benmärgsprov tas i diagnostiskt syfte tittar man först på cellerna i ett mikroskop (se bild 4) och därefter använder man cellerna för att göra andra undersökningar, däribland *cytogenetisk* undersökning, analys av *G-CSF* (granulocyt-kolonistimulerande faktor)-*receptor* och, om möjligt och du tillåter, skickas ett prov till en *cellbank* som kan användas i forskningssyfte.



SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

Figur 4. Typisk benmärg från en patient med svår kongenital neutropeni som visar avsaknad av mogna neutrofila granulocyter (höger) jämfört med benmärg från en frisk person med neutrofila granulocyter i samtliga mognadsstadier (vänster).

Vid den cytogenetiska undersökningen studeras *kromosomer i benmärg*. Hos de allra flesta patienter med neutropeni är det här testet oftast **helt normalt**. Kromosomförändringar i cellerna kan vara ofarliga, men vissa fall kan förändringarna tala för en möjlig utveckling av *leukemi* (se bild 5). Det här är det viktigaste skälet för att varje år göra rutinmässiga undersökningar av benmärgen.

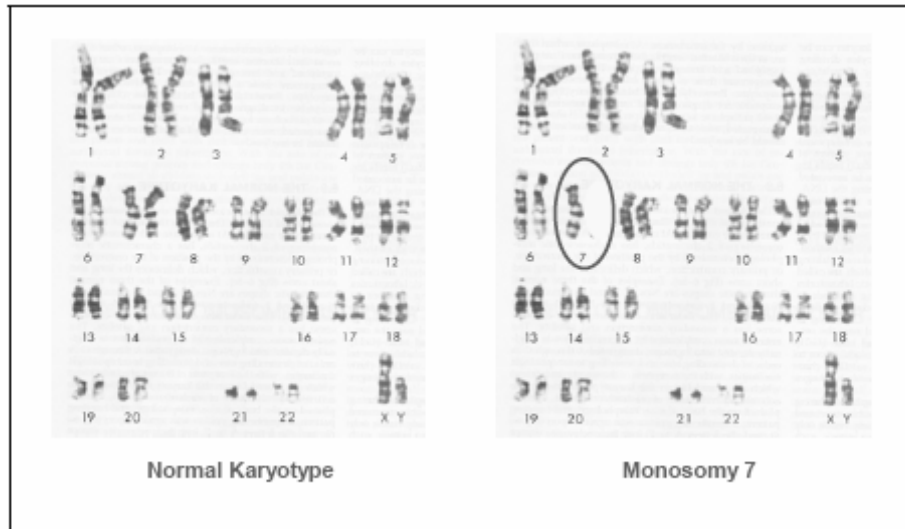


Bild 5. Varje mänsklig cell (förutom ägg och spermier) innehåller två uppsättningar med 22 kromosomer och två ytterligare könskromosomer (kvinnor: XX, män: XY) enligt bildens vänstra sida. Preleukemiska förändringar (dvs förändringar som förebådar en leukemi) kan t.ex. utgöras av avsaknad av vissa kromosomer som kan leda till monosomi 7 som ses på bildens högra sida.

Analysen av G-CSF-receptorn ger oss information om strukturen på den här receptorn. Receptorn finns på alla granulocyter. Den här speciella receptorns uppgift är att binda cytokinen G-CSF för att skicka en signal till cellen att den ska mogna, dela sig eller öka sin funktion. Hos vissa patienter med kongenital neutropeni utvecklar G-CSF-receptorn förändringar som också kan tyda på utveckling av leukemi och därför är den här analysen en annan känslig indikator som måste testas regelbundet.

Så snart kongenital neutropeni har diagnostiserats ska patienterna påbörja behandling med en *hematopoetisk tillväxtfaktor* som kallas G-CSF (kallas även *filgrastim* eller *lenograstim*). Amgen började med kliniska prövningar med G-CSF 1987. Man såg att behandlingen gav en dramatisk ökning av medellivslängd och livskvalitet hos de patienter som deltog. Så snart antalet neutrofila granulocyter i blodet har ökat och stabiliserats, kan han/hon leva ett nära nog normalt liv, t.ex. gå på förskola eller skola och sporta. Innan det fanns behandling med G-CSF dog de flesta patienterna av svåra bakterieinfektioner under de första levnadsåren, eftersom det inte fanns någon behandling som på ett tillfredsställande sätt kunde korrigera neutropenin. Antibiotikabehandling kunde bara förlänga livet en kort stund för dessa patienter, eftersom både neutrofila granulocyter

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

och antibiotika är nödvändiga för att övervinna bakterieinfektioner. Det enda alternativet för att helt bota Kostmanns syndrom är en benmärgstransplantation (BMT).

G-CSF är en naturlig cytokin som produceras av människokroppen. Cytokin är ett protein som produceras av celler som är viktiga för att reglera andra celler. Patienter med kongenital neutropeni producerar också G-CSF men av skäl som till stor del fortfarande är okända, är svaret hos patienternas neutrofila granulocyter på den normala mängden G-CSF i blodet nedsatt. Ju lägre antal neutrofila granulocyter, desto större infektionsrisk. Svåra bakterieinfektioner har ett tydligt samband med lågt antal neutrofila granulocyter. Hos de flesta patienterna går bakterieinfektioner över och återkommer mer sällan så snart antalet neutrofila granulocyter, efter insättande av behandling med G-CSF, stabiliserats på kring $1,0 \times 10^9$ celler/l. Olika personer reagerar olika, en del bekämpar en infektion framgångsrikt med lågt antal neutrofila granulocyter, medan andra kräver fler.

Svaret på behandling med G-CSF skiljer sig också mellan patienter med kongenital neutropeni. Det är därför det är så stor skillnad på den dos (mängd) G-CSF som olika personer får. Mer information om G-CSF finns i kapitlet **BEHANDLING AV SVÅR KRONISK NEUTROPENI**.

Det är endast en mycket liten undergrupp patienter med kongenital neutropeni som inte svarar ens på höga doser av G-CSF. Hos patienter som inte svarar på G-CSF-doser om 100 mikrogram/kg eller mer inom 14 dagar, bör man omedelbart börja leta efter en benmärgsdonator och BMT bör utföras så snart man har funnit en donator. En BMT är ett mycket komplicerat ingrepp. Kontakta din läkare om du vill ha mer information.

Under de senaste 10 åren har data om mer än 1000 patienter med kronisk neutropeni samlats in. Dessa data visar att patienter som har svår kongenital neutropeni löper en ökad risk (cirka 9 %) för att utveckla *leukemi* jämfört med friska personer. Av den anledningen rekommenderas absolut att alla patienter med kongenital neutropeni genomgår en benmärgsundersökning och en cytogenetisk analys en gång om året. BMT kan övervägas om cytogenetiken i benmärgen visar några specifika avvikelser.

Förutom neutropeni kan patienter med kongenital neutropeni också ha nedsatt bentäthet, som kan leda till *osteopeni* eller *osteoporos*, benskörhet (ses normalt hos framför allt äldre kvinnor). *Osteoporos* kan även ses hos barn med svår kronisk neutropeni, men orsakerna är inte klarlagda. Förändringarna av skelettets mineralhalt (mängden kalk) utgör eventuellt ett ytterligare symptom på den bakomliggande genetiska defekten. Men enligt den information som just nu finns tillgänglig kommer endast mycket få patienter att direkt drabbas av några kliniska problem, såsom smärta och/eller frakturer på grund av osteoporosen. Varken den exakta orsaken till osteoporos eller de långsiktiga konsekvenserna är helt klarlagda. Därför det viktigt att regelbundet kontrollera bentäthet för att säkerställa patientens säkerhet och välbefinnande.

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

CYKLISK NEUTROPENI

Cyklisk neutropeni är en annan typ av ärftlig neutropeni. Som namnet antyder uppvisar antalet neutrofila granulocyter ett regelbundet varierande (cykliskt) mönster med typisk intervall på cirka 21 dagar. Dessa cyklers längd varierar från patient till patient. Vissa personer är mer eller mindre neutropena under stor del av cykeln, medan andra bara har lågt antal neutrofila under några få dagar och normalt blodstatus under resten av cykeln (se bild 6). Förekomsten av bakterieinfektioner beror på längden på patientens neutropena period. De som har en längre neutropen period under cykeln lidare oftare av infektioner jämfört med patienter som bara har korta neutropena faser.

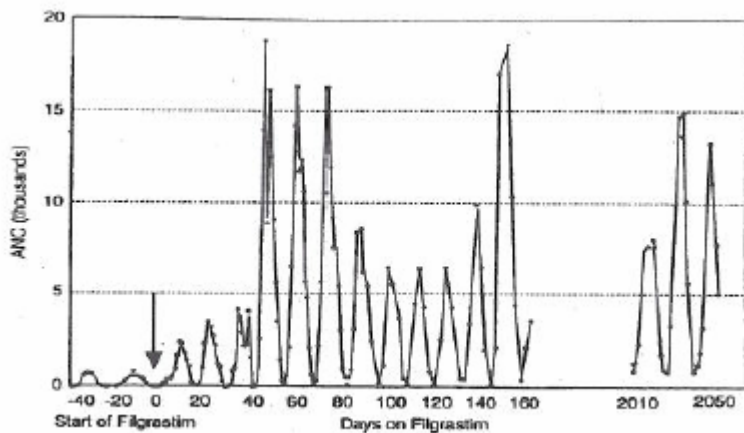


Bild 6. Antalet neutrofila granulocyter i blodet hos patienter med cyklisk neutropeni varierar enligt ett typiskt mönster. Vid behandling med G-CSF finns cykeln kvar men dess längd och den neutropena faser blir kortare.

Om infektioner (t ex aftös stomatit, dvs. smärtsamma sår i munnen) återkommer ofta med cirka 3 veckors intervall, bör cyklisk neutropeni misstänkas och bestämning av antalet neutrofiler i blodet måste göras (minst 3 gånger per vecka under 6 veckor) för att söka efter det typiska cykliska mönstret hos de neutrofila granulocyterna vid den här sjukdomen.

Nästan alla patienter med kliniskt uppenbar cyklisk neutropeni har perioder av svår neutropeni (ANC mindre än $0,2 \times 10^9/l$ var tredje vecka och uppvisar vissa symtom i nästan varje cykel, men påtagliga infektioner (som öroninflammation, lunginflammation och bakteriem) är sällsynta. Cyklisk neutropeni uppkommer på grund av att produktionen av blodkroppar i benmärgens stamceller varierar. I motsats till andra orsaker till neutropeni växlar benmärgen under cykeln från normalt utseende till svår mognadshämning vid bildandet av neutrofila granulocyter. Den bakomliggande genetiska defekten vid cyklisk neutropeni har nyligen upptäckts. Detta kan i framtiden leda till nya behandlingsmetoder för patienter med cyklisk neutropeni.

Antalet av andra blodkroppar, såsom blodplättar eller röda blodkroppar, kan också uppvisa svängningar i ett cykliskt mönster. Cyklisk neutropeni kan förekomma sporadiskt, men i vissa familjer är cyklisk neutropeni ärftlig hos en förälder och mer än ett barn har sjukdomen. Precis

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

som vid Kostmanns syndrom har patienter med cyklisk neutropeni också nytta av behandling med G-CSF.

SHWACHMAN-DIAMONDS SYNDROM

Patienter med ökad volym och frekvens av fet avföring måste testa sin bukspottkörtelfunktion för att utesluta Shwachman-Diamonds syndrom (SDS).

SDS är en ärftlig (*autosomal recessiv*) sjukdom med avvikelser i många organ däribland nedsatt bukspottkörtelfunktion (problem med att spjälka fett i kosten vilket leder till stora mängder fet avföring), neutropeni och kortväxthet. Vid tiden för diagnos är kännetecknen för SDS mycket varierande. Det stora flertalet av patienterna får diagnosen i tidig barndom, med symtom på fet avföring och dålig tillväxt, med eller utan hematologiska avvikelser (inklusive neutropeni), men andra mindre vanliga kännetecken kan också finnas vid diagnos. Dessa är (extrem) kortväxthet, skelett abnormiteter och tydlig leverförstoring.

SDS måste misstänkas även om kliniska symtom på nedsatt bukspottkörtelfunktion saknas eftersom en betydande andel av patienterna senare får nedsatt bukspottkörtelfunktion, eller så kan symtomen faktiskt ha försvunnit innan neutropenin diagnostiseras.

Om neutropenin blir svår kan dessa patienter också drabbas av återkommande bakterieinfektioner och behandling med G-CSF är till hjälp. De flesta patienter som får behandling med G-CSF svarar med ökat antal neutrofila granulocyter i blodet och färre infektioner. Vid SDS kan även antalet övriga blodkroppar vara nedsatt i varierande omfattning (vilket kan leda till *anemi* och/eller *trombocytopeni*).

Som redan nämnts för patienter med kongenital neutropeni, Kostmanns syndrom, löper även patienter med SDS en ökad risk för att utveckla leukemi och därför rekommenderas absolut att de undersöker benmärgen med cytogenetik en gång per år.

GLYKOGENUPPLAGRINGS SJUKDOM TYP 1B

Glykogenupplagringssjukdom typ 1b är en sällsynt metabol (ämnesomsättnings-) sjukdom som påverkar glukos-6-fosfatmetabolismen. Den innebär att levern, mjälten och annan vävnad lagrar glykogen, en sockerart. Det leder till att patienterna får förstörd lever och mjälte, njurproblem, hypoglykemi (lågt blodsocker) och återkommande infektioner.

En förstörd mjälte kan förknippas med lågt antal röda blodkroppar, anemi och blodplättar, trombocytopeni, samtidigt som patienten alltid har neutropeni. Den kronisk neutropeni hos dessa patienter åtföljs även av en nedsatt funktion i de celler som svarar för att döda bakterier. Patienterna svarar på behandling med G-CSF inte bara med ökat ANC utan även med förbättrad aktivitet i neutrofila granulocyter.

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

IDIOPATISK NEUTROPENI

Termen "idiopatisk neutropeni" beskriver olika typer av neutropeni som kan förekomma när som helst i livet och av okända orsaker. Således kan både barn och vuxna drabbas av idiopatisk neutropeni. I likhet med andra typer av neutropeni finns ett samband mellan infektionernas frekvens och svårighetsgrad och antalet neutrofila granulocyter. Antalet neutrofila granulocyter och kliniska problem hos dessa patienter varierar avsevärt, men i allmänhet drabbas patienter med svårare neutropeni oftare av infektioner.

De flesta patienter svarar väl på behandling med G-CSF men kräver långvarig behandling.

AUTOIMMUN NEUTROPENI

(Förekomst av neutrofilspecifika *antikroppar*)

Hos barn mellan 6 månader och 4 år med neutropeni som inte är kongenital kan förekomst av neutrofilspecifika antikroppar leda till ökad destruktion av kroppens egna neutrofila granulocyter. Denna så kallade autoimmuna neutropeni är den vanligaste orsaken till neutropeni hos den här åldersgruppen. Även om dessa barn saknar neutrofila granulocyter i perifert blod, drabbas de normalt inte av svåra bakterieinfektioner. I serum hos dessa patienters kan man spåra granulocyt-specifika antikroppar med hjälp av olika immunologiska blodtester som kan utföras på speciallaboratorier. Om antikroppar mot neutrofila granulocyter identifieras ska patienten stå under medicinsk vård, men behöver inte nödvändigtvis kräva behandling med antibiotika eller G-CSF.

Profylax med antibiotikum kan, utifrån infektionernas frekvens och antalet neutrofila granulocyter, övervägas av behandlande läkare. Hos vissa barn som får svåra infektioner är behandling med G-CSF indicerad. Hos de flesta barn normaliseras blodstatus under de första 2–3 åren.

Autoimmun neutropeni ses även hos vuxna (20–60 år), framförallt kvinnor, och förknippas då ibland med andra sjukdomar eller tillstånd.

ANDRA TILLSTÅND SOM FÖRKNIPPAS MED NEUTROPENI

Det finns ett flertal andra tillstånd där neutropeni är en del av sjukdomen. Beroende på huvudsjukdomen kan behandlingen av neutropenin skilja sig från den behandling som beskrivits för "ren" svår neutropeni.

De tillstånd som i huvudsak kan omfatta neutropeni:

- Svår *aplastisk anemi*
- Virussjukdomar
- Efter behandling med kemoterapi eller strålning
- Andra situationer som beror på läkemedelsbehandling
- Fanconis anemi

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

Det finns några andra mycket sällsynta tillstånd, medfödda eller förvärvade, som går med neutropeni, t.ex. *myelokathexis*, hyper-IgM eller kombinerad immunbrist.

Listan kanske inte är komplett och information om sjukdomar som associeras med neutropeni tillkommer hela tiden.

DIAGNOS AV SVÅR KRONISK NEUTROPENI

När man misstänker neutropeni (t.ex. vid återkommande infektioner som kan vara cykliska) börjar läkarna med att ta *fullständigt blodstatus* och vid behov gå vidare med ytterligare tester. Dessa undersökningar kan utökas för att omfatta benmärgsprov. De viktigaste undersökningar som utförs förklaras nedan.

KONTROLL AV BLODSTATUS

Som nämndes ovan är den första undersökningen vid misstänkt neutropeni fullständigt blodstatus. Vid den här undersökningen räknar man antalet neutrofila granulocyter. Om antalet är lågt upprepas provet för att man ska vara säker på att neutropenin kvarstår. Hos patienter med SCN kan antalet neutrofila granulocyter variera något, men till skillnad från vid cyklisk neutropeni är antalet alltid mycket lågt.

Ibland kan antalet neutrofila granulocyter vara normalt på grund av en cyklisk förändring, medan det vid andra tillfällen kan vara mycket lågt. I det här fallet kan din läkare misstänka cyklisk neutropeni, och kan se till att blodprov (fullständigt blodstatus) tas tre gånger per vecka under minst sex veckor för att se om det föreligger ett regelbundet cykliskt mönster i antalet neutrofila granulocyter.

ANDRA BLODPROVER

Din läkare kommer också att ta ett blodprov för att utesluta autoimmun neutropeni genom att testa för antikroppar (se även avsnittet om autoimmun neutropeni).

BENMÄRGSPROV

Om läkaren funnit att du har neutropeni, är det viktigt att ta göra en benmärgsundersökning för att bekräfta diagnosen genom att titta på benmärgscellerna i ett mikroskop (se bild 4).

Benmärgsceller tas normalt från höftbenet, ilium. Vid ingreppet är patienten normalt bedövad med narkos eller lokalbedövning med lugnande medel. Den teknik som används kan variera mellan olika mottagningar. Din läkare kommer att förklara för dig exakt hur ingreppet går till.

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

Det finns två olika metoder för att undersöka benmärg. Den första innebär att benmärgsceller tas ut på samma sätt som när man tar ett blodprov från en ven (benmärgsaspirat) men den här gången från mörgen. Den andra metoden innebär att man tar ut en liten del av den solida, beniga delen av benmärgen (benmärgsbiopsi) och behandlar den på ett annat sätt för att titta hur benmärgens struktur är uppbyggd.

CYTOGENETISK UNDERSÖKNING OCH MOLEKYLÄRA TESTER

Som tidigare nämnts är det viktigt att kontrollera benmärgscellernas cytogenetik (kromosomerna). Eventuell *morfologisk* avvikelse i benmärgscellerna kan föregås av en förändrad cytogenetik.

Det finns ytterligare tekniker som man kan användas för att kontrollera vissa cytogenetiska förändringar. Din läkare kan förklara dessa för dig.

SCN är en mycket sällsynt sjukdom. Vissa kliniker är aktivt involverade i forskningen kring SCN och kanske vill diskutera andra undersökningar.

UNDERSÖKNINGAR AV ANDRA TILLSTÅND

För att vara säker på diagnosen för sjukdomar som inte är begränsade till blodsystemet, som Shwachman-Diamonds syndrom och glykogenupplagrande sjukdom typ 1b är det nödvändigt att göra olika undersökningar, som tillägg till blodprover.

Din läkare kommer att berätta vilka ytterligare tester som krävs. Ibland kan du behöva träffa en annan specialist.

BEHANDLING AV SVÅR KRONISK NEUTROPENI

De behandlingar som har provats eller används vid behandling av kongenital, cyklisk och idiopatisk neutropeni är:

- **G-CSF (granulocyt-kolonistimulerande faktor)**
- **Benmärgstransplantation (BMT)**
- **Övriga: däribland andra cytokiner, antibiotika, vitaminer, immunsuppressiva läkemedel, immunglobuliner, steroider och transfusion av vita blodkroppar.**
- **Stödande vård**

Förutom den behandling som din läkare har ordinerat är näring och god hygien, inklusive god munhygien, mycket viktiga för den totala vården för att minska risken för infektioner. Närings-

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

tillägg kommer dock inte att öka antalet neutrofila granulocyter hos patienter med svår kronisk neutropeni.

Du bör diskutera din specifika behandling med din läkare. Diskussionerna ska omfatta alla fördelar med behandlingen och alla eventuella risker.

G-CSF (GRANULOCYT-KOLONISTIMULERANDE FAKTOR)

G-CSF är en cytokin som normalt produceras av människokroppen. G-CSF som ges som behandling kommer INTE från människor utan är framställd industriellt på ett säkert sätt för att ge en identisk substans (genom *genteknik*) som har all den normala aktivitet och funktion som finns i naturligt förekommande cytokin. Därför finns det ingen risk för virusinfektion från behandling med G-CSF.

G-CSF stimulerar produktionen och ökar aktiviteten hos mogna neutrofila granulocyter och förbättrar således deras bakteriedödande funktion. Det verkar via en receptor som finns på granulocyter som binder G-CSF till cellen och producerar en signal att den ska mogna, dela sig eller förbättra sin funktion (se bild 3).

Patienter med SCN producerar G-CSF, men av oklara orsaker ger G-CSF inte de normala effekterna i blodsystemet och därför krävs extra mycket G-CSF.

Dosen av och hur ofta G-CSF måste injiceras för att öka och bevara antalet neutrofila granulocyter på $1,0 \times 10^9/l$ är mycket varierande. För de flesta patienter räcker det med 5–20 mikrogram per kg kroppsvikt av G-CSF som en *subkutan* injektion dagligen, men vissa patienter behöver mycket höga doser, ända upp till 120 mikrogram/kg/dag (eventuellt som mer än en injektion per dag eller genom intravenösa injektioner) och vissa behöver bara mycket låga doser, t.ex. 0,01 mikrogram/kg/dag. Vissa patienter med svår kronisk neutropeni kanske inte behöver en administrering av G-CSF dagligen, men snabba justeringar kan vara nödvändiga om patienten får en sjukdom på grund av infektion.

G-CSF ges normalt med en subkutan injektion (dvs. en injektion precis under huden) och rekommenderade injektionsställen är buken, nedom naveln, utsidan av överarmen och utsidan av låren (se bild 7). G-CSF går att injicera själv och detta bör man uppmuntra eftersom det ger en känsla av oberoende och kontroll över åtminstone en sida av behandlingen. Vid upprepade och regelbundna subkutana injektioner bör man byta injektionsställe för att förhindra ärrbildning och obehag. Injektionen gör vanligen inte ont, men ibland kan patienten uppleva en stickande känsla en kort period under tillförseln.

Tillförsel av G-CSF kan leda till en dramatisk ökning av antalet neutrofila granulocyter i blodet och är utan tvekan den mest effektiva behandlingen vid SCN och många av de andra typerna av neutropeni.

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

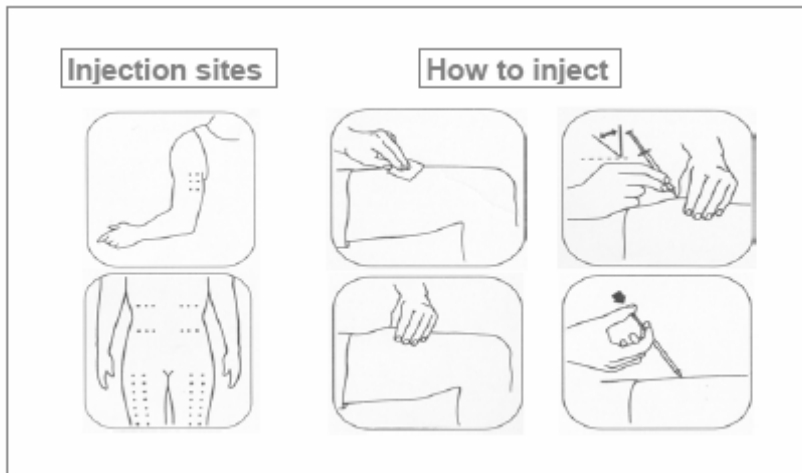


Bild 7. Var och hur man injicerar G-CSF

Några patienter med SCN som får G-CSF rapporterar skelett- eller muskelsmärta och *splenomegali* (mjältförstoring). Andra biverkningar är ovanliga men ett fåtal patienter har drabbats av *trombocytopeni* (brist på blodplättar), reaktioner vid injektionsstället, *hepatomegali* (leverförstoring), *artralgi* (ledvärk), osteoporos, *vaskulit* (inflammation i blodkärlens väggar), *hematuri/proteinuri* (blod och äggvita i urinen), *alopeci* (håravfall) och försämring av vissa redan befintliga hudsjukdomar (t.ex. *psoriasis*). Om du är orolig för att du ska drabbas av dessa eller andra biverkningar, tala om det för din läkare. Dessutom har cytogenetiska avvikelser, omvandling till *MDS* och *AML*, observerats hos patienter med kongenital neutropeni som behandlats med G-CSF. Man vet inte om utvecklingen av dessa avvikelser hänger samman med ständig daglig administrering av G-CSF eller om det är en naturlig del av kongenital neutropeni.

BENMÄRGSTRANSPLANTATION (BMT)

BMT är ett behandlingsalternativ vid SCN. Behandlingen kan övervägas om patienten inte svarar på behandling, eller för patienter som utvecklar leukemi eller MDS under sjukdomsförloppet. BMT är en mycket intensiv behandling som medför allvarliga risker och därför inte rekommenderas som förstahandsalternativ. Du kommer att kunna diskutera behandlingen med din läkare.

ÖVRIGA BEHANDLINGAR

Steroider

Vid vissa tillstånd har steroider (kortison) länge varit effektiva för att öka antalet neutrofila granulocyter i blodet. Steroider fungerar genom att uppmuntra de neutrofila granulocyterna att lämna benmärgen och gå in i blodbanan. De leder dock inte till produktion av nya neutrofila granulocyter i benmärgen och de kan minska antalet övriga vita blodkroppar och således öka infektionsrisken. I allmänhet har steroider inte visat sig vara användbara för patienter med SCN, förutom för mycket få patienter som inte svarar på andra behandlingar och för vilka steroider kan

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

var fördelaktiga. Förutom biverkningar med ökad infektionsrisk, kan långvarig användning av steroider ha många andra biverkningar, de kan t.ex. leda till att patienten utvecklar diabetes.

Transfusion av vita blodkroppar

Transfusion av vita blodkroppar används sällan. Behandlingen reserveras normalt för svåra livshotande infektioner. Tillförsel av neutrofila granulocyter genom transfusion är i det långa loppet inte möjligt av olika orsaker. Det är ganska svårt att samla in dessa celler, den mogna neutrofila granulocyten har en ganska kort livslängd och det är omöjligt att spara dem i mer än några få timmar. I likhet med alla transfusioner av blodprodukter finns också en eventuell risk för virusinfektion vid transfusionen.

Stödjande behandling

Det finns en mängd stödjande behandlingar och vi tar endast upp de viktigaste här:

- Munvård – ska omfatta regelbundna tandläkarkontroller. Utmärkt munhygien är mycket viktig och patienten bör använda ett antibakteriellt munvatten.
- Immuniseringar och vaccineringar – patienter med SCN har ett intakt immunsystem som gör att de kan skapa normala antikroppar som skyddar från de förödande effekterna av virussjukdomar. Alla rutinmässiga immuniseringar bör därför ske enligt standardiserade vaccinationsprotokoll.
- Temperaturkontroll – om du har feber som överstiger 38,5 °C måste du söka läkarvård.
- God allmänhygien inklusive noggrann handtvätt.
- Oral profylax – antibiotika/medel mot svamp, antingen orala eller intravenösa, kan ges till patienter med SCN men baseras i stor utsträckning på den enskilda läkarens val.
- Snabb kontakt med sjukhus/klinik – det är viktigt att ha telefonnummer där du kan kontakta din läkare eller mottagning.
- Utlandsresor – bör du ta upp med din läkare eftersom särskilda försiktighetsåtgärder, telefonnummer för akut vård och kontaktpersoner bör diskuteras. En lista med experter på neutropeni i olika europeiska länder som samarbetar med SCNIR finns beskrivet längre fram i texten.

LÅNGSIKTIG BEHANDLING AV SVÅR KRONISK NEUTROPENI

Det viktigaste vid behandling av SCN är att du ska kunna leva ett " normalt liv ". Detta gäller skola, semester, familjeliv och socialt liv.

Fullständigt blodstatus ger läkaren den information han/hon behöver för att kontrollera ditt ANC. Kontroll av ANC ger läkaren information om när din dos av G-CSF behöver justeras.

När behandling med G-CSF inleds kommer läkaren att kontrollera ditt ANC noggrant, i allmänhet de första 4 till 10 veckorna för att kontrollera att du får rätt dos G-CSF. När dosen stabiliserats föreslår vi att patienter med SCN kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per månad. Patienter som tar G-CSF mindre sällan ska ta fullständigt blodstatus precis före nästa spruta av

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

läkemedlet. Detta gör det möjligt för läkaren att kontrollera ANC när det är som lägst före nästa dos G-CSF.

KONTROLL AV BENMÄRG

Benmärgsprov tas för att hjälpa läkaren att diagnostisera patientens sjukdom. Benmärgsundersökning hjälper läkaren att bekräfta om patienten har kongenital neutropeni. När diagnosen har bekräftats föreslår vi att patienter med kongenital neutropeni kontrolleras en gång om året med benmärgsundersökning och cytogenetiska undersökningar för att kontrollera förändringar i benmärgen. För patienter med SCN som inte är kongenital ska läkaren bestämma om patienten ska genomgå en årlig benmärgsundersökning.

GRAVIDITET

SCNIR samlar in information om patienter med SCN och graviditet. I nuläget är det emellertid ganska få graviditeter som har rapporterats och vi vet således ganska lite om de eventuella effekterna av G-CSF under en graviditet. Behandling med G-CSF under graviditet ska bedömas individuellt av din läkare, som kan väga aktuella kända risker med fördelar av behandlingen i just din situation. Eftersom man inte har fastställt säkerheten hos G-CSF under graviditet, är de aktuella rekommendationerna från experter på SCNIR att man om möjligt ska undvika eller minimera behandling med G-CSF under den första trimestern. Du bör diskutera den här frågan med din läkare långt innan du tar några beslut om graviditet. Då blir det möjligt för din läkare att titta på aktuella graviditetsdata med dig och ta fram en plan för dosering av G-CSF.

PSYKOSOCIALA EFFEKTER

Familj, skola och jobb kan alla påverkas av den ökade stress som en kronisk sjukdom hos en familjemedlem innebär. Familjer och patienter med SCN kan uppleva samma stress som familjer med diabetes, epilepsi, cystisk fibros eller andra långvariga sjukdomar upplever. Barn med SCN kommer att uppleva barndomens normala milstolpar med tillägg av den stress det innebär att ha en kronisk sjukdom.

När patienten fått diagnosen SCN kan patienten och familjen uppleva gemensamma känslor som förvirring, förvåning och eventuellt ilska. SCN är svårt att diagnostisera. Vissa patienter kommer att få livshotande infektioner, andra konstanta infektioner, medan vissa bara drabbas av periodiska infektioner. Det normala familjelivet kan störas eftersom patienter med obehandlad SCN kan drabbas av oförutsägbara sjukdomar. Semester eller resor kanske måste undvikas eller fördröjas på grund av eventuella infektioners oförutsägbara natur. Familjerna kan känna sig isolerade från vänner och gemenskap och behöva prata med andra familjer som också upplever detta sällsynta problem. Att gå med i stödgrupper, som leds av familjer eller vårdpersonal, kan vara en hjälp för att hantera dessa känslor.

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

En milstolpe i alla förskolebarns utveckling är att behärska sin miljö. Barn med SCN måste bli delaktiga i sin egen vård efter vad som passar deras ålder. Det kan innebära att lära sig rengöra skär- och skrubbsår, korrekt handtvätt och att hjälpa till att injicera G-CSF. I den här åldern kan det vara bra för ett barn att få en docka att ta hand om som också har "neutropeni" och som barnet kan vårda. Barnet kanske vill ge dockan medicin. Det ger barnet möjlighet att agera ut de frustrationer han/hon känner när det gäller neutropeni och att påbörja processen för att lära sig hantera sjukdomen.

Alla barn i skolåldern använder skolan för socialisering och teoretisk utveckling. Den här utvecklingen är viktig för att hjälpa barnet genom barndomens milstolpar. Barn med SCN måste få alla vårdgivare (såsom läkare, skolsköterska, förskolepersonal, tränare) att förstå vad SCN är.

Ungdomsåren är en svår tid för de flesta barn. Barn med SCN kommer att förstå, ofta för första gången, att de skiljer sig från sina kamrater. Det här kan vara första gången som barnet förstår att han/hon kommer att ha SCN resten av livet. Tonåringen kan känna att SCN påverkar skolan eller förhållanden med kamraterna. Det är inte ovanligt att tonåringar reagerar genom att förneka sin sjukdom. De kan utveckla beteenden som innebär att de inte bryr sig om hudinfektioner, struntar i god munhygien eller slutar ta G-CSF.

I det här stadiet kämpar barnet för att bevara en positiv självbild. Barnet kan kämpa mot allting som ger honom/henne en negativ stämpel. Det är viktigt att föräldrarna är på sin vakt på tecken på förändringar av vanor eller mönster som kan tyda på depression eller ovanlig ilska (såsom minskat intresse för skolan eller extremt beteende). Föräldrarna måste lita på sin intuition och kunskap om barnets normala beteende. Om man som förälder uppmärksammar eller blir orolig för förändringar av barnets beteende ska man kontakta sin läkare för att diskutera sin oro.

SCNIR (SEVERE CHRONIC NEUTROPENIA INTERNATIONAL REGISTRY)

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry) grundades 1994 för att följa det kliniska förloppet, behandling och sjukdomsresultat hos patienter med svår kronisk neutropeni (SCN). Registret har världens största samling med långtidsdata om patienter med den här sjukdomen. Såväl patienter, deras familjer och behandlande läkare har nytta av att delta i registret genom att de får den senaste informationen om SCN och dess behandlingsalternativ.

Patienter är kvalificerade att delta i registret om:

1. ANC är under $0,5 \times 10^9/L$ vid minste tre tillfällen under de tre månaderna före ansökan till registret (om patienten står på behandling, 3 ANC under $0,5$ före insättande av behandling med G-CSF) med undantag för patienter med Shwachman-Diamonds syndrom som registreras med högre ANC eller till och med avsaknad av neutropeni.
2. Sjukhistoria med återkommande infektioner.

Patienter är inte kvalificerade att delta i registret om:

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

1. Om man vet att neutropeni beror på läkemedelsbehandling.
2. Patienten har något av följande:
 - Trombocytopeni (patienter med SDS och GSD1b är undantagna)
 - Myelodysplastiskt syndrom
 - Aplastisk anemi
 - Hiv-positiv
 - Känd immunsjukdom, t.ex. *reumatoid artrit*
3. Patienten tidigare (inom 5 år) har fått kemoterapi mot cancer.

För patienter som är kvalificerade att delta i registret krävs följande grundläggande undersökningar:

1. Patienten har genomgått en benmärgsundersökning som bekräftar diagnosen SCN.
2. Patienten har genomgått en cytogenetisk undersökning, om behandling med G-CSF har övervägts eller satts in.
3. Patienten har undertecknat ett formellt samtycke om att hans/hennes kodade data får användas.

De huvudsakliga målen för SCNIR är att:

- dokumentera det kliniska förloppet vid SCN och kontrollera kliniskt viktiga förändringar, t.ex. primärt behandlingssvar över tiden och långsiktig säkerhet.
- studera *incidensen* och/eller resultatet av följande tidigare identifierade biverkningar: osteoporos, *splenomegali*, *vaskulit*, *trombocytopeni*, cytogenetiska avvikelser, myelodysplastiskt syndrom och leukemi.
- upprätta ett nätverk av läkare för att öka kunskapen om SCN.
- upprätta en databas för framtida forskning.
- samla in benmärgsprov från patienter vid olika tidpunkter för framtida forskning.

SCNIR består av:

- En rådgivande kommitté av expertläkare/hematologer:
- Dr. Mary Ann Bonilla, St. Barnabus Medical Center, West Orange, NJ, USA
- Dr. Laurence Boxer, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA
- Dr. Bonnie Cham, Manitoba Cancer Treatment & Research Foundation, Winnipeg, MB, Canada
- Dr. David C. Dale, SCNIR Co-Director, University of Washington, Seattle, WA, USA
- Dr. Melvin Freedman, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada
- Dr. George Kannourakis, Marian House, Ballarat, Victoria, Australien
- Dr. Sally Kinsey, St James's University Hospital, Leeds, West Yorkshire, Storbritannien
- Dr. Bertrand Liang, Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA, USA
- Prof. Karl Welte, SCNIR Co-Director, Medizinische Hochschule, Hannover, Tyskland

En expertgrupp av europeiska läkare/hematologer, nationella sambandsläkare över hela Europa:

- Dr. Tore Abrahamsen, Dept. Of Paediatrics, Rikshospitalet, Oslo, Norge
- Dr. Yigal Barak, Kaplan Hospital, Rehovot, Israel

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

- Dr. Marie Bruin, Het Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht, Nederländerna
- Dr. Göran Carlsson, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, Stockholm, Sverige
- Dr. Evaristo F. Feliu, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spanien
- Prof. Andries Louwagie, A.Z. Sint Jan, Belgien
- Dr. Gundula Notheis, Dr. von Haunersche Spitalambulanz, München, Tyskland
- Dr. Juan J. Ortega, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien
- Dr. Gert J. Ossenkoppele, Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam, Nederländerna
- Prof. Jan Palmblad, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, Sverige
- Dr. Helen Papadaki, University Hospital, Heraklion, Kreta, Grekland
- Dr. A.Y.N. Schouten-van Meeteren, Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam, Nederländerna
- Dr. Sonja Shukry-Schulz, St. Anna Kinderspital, Wien, Österrike
- Dr. Owen Smith, Tallaght Hospital, Dublin, Irland
- Dr. Geir Tjonnfjord, Rikshospitalet, Oslo, Norge
- Prof. Christiane Vermylen, U.C.L. St. Luc, Bryssel, Belgien

Information om SCNIR kan beställas från:

I USA

Severe Chronic Neutropenia International Registry
 Puget Sound Plaza
 1325 4th Ave., Suite 620
 Seattle, WA 98101
 Telefon +1(206)543-9749*eller (800)726-4463 (I USA)
 FAX +1(206)543-3668*

I Europa

Severe Chronic Neutropenia International Registry
 Medizinische Hochschule Hannover
 Kinderklinik
 D-30623 Hannover, Tyskland
 Telefon +49 (511) 557105*
 FAX +49 (511) 557106*

I Storbritannien

Severe Chronic Neutropenia UK Registry
 Department of Paediatric Haematology & Oncology
 St James's University Hospital
 Leeds
 LS9 7TF
 Telefon +44 (113) 206-5939*

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
 En handbok för patienter och deras familjer

FAX +44 (113) 247-0248*

I Australien

Cancer Research Centre
University of Ballarat
St. John of God Hospital
1002 Mair St
Ballarat
Victoria
Australien 3350
Telefon +61 (353) 33-4811*
FAX +61 (353) 33-4813*

* + före landskoden motsvarar det prefix som föregår internationella samtal.

WEBBPLATSER

I USA:

<http://depts.washington.edu/registry/>

I Tyskland:

http://www.mh-hannover.de/kliniken/paed_haemonko/scn/

STÖDGRUPPER

Stödgrupper kan hjälpa familjer att få kontakta med andra familjer som har en familjemedlem med SCN. Dessa kontakter kan hjälpa till att minska det utanförskap familjer ofta känner när någon är kroniskt sjuk.

Canada

Neutropenia Support Association Inc.
Telefon (800) 663-8876 (endast i Canada)

Europa

Interessengemeinschaft Neutropenie Hannover
Telefon +49 (4441) 911133*

* + före landskoden motsvarar det prefix som föregår internationella samtal.

Sverige

PIO (Primär Immunbrist Organisationen)
Box 12053,
402 41 Göteborg
<http://www.pio.nu>

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

USA

National Neutropenia Network, Inc.
Telefon (800) 638-8768 (endast i USA)
Shwachman *Syndrome* Support
Telefon (877) 737-4685 (endast i USA)

VANLIGA FRÅGOR OCH SVAR OM SVÅR KRONISK NEUTROPENI

F: Varför har mitt barn fått SCN?

Ingen vet riktigt hur och varför SCN utvecklas. Man tror att det är en genetisk (ärftlig) sjukdom. Hos patienter med kongenital neutropeni (Kostmanns syndrom) tror man att den ärvs som en autosomal recessiv sjukdom. Det betyder att den drabbade patientens båda föräldrar är bärare av den gen som svarar för sjukdomen och att både har överfört den genen till sitt barn. Det enda sättet barnet kan överföra sjukdomen till sina barn är om han/hon gifter sig med en person som också bär på samma gen.

Cyklisk neutropeni ärvs som en *autosomal dominant* sjukdom. Det betyder att det bara är en förälder, som har sjukdomen på grund av en gen som var "dominant" i förhållande till föräldrarnas gen. Vid cyklisk neutropeni finns en risk att barnet överför sjukdomen till sin familj.

Men för alla undergrupper av ärftlig neutropeni finns möjliga undantag till de ovan angivna vägarna, t.ex. att sjukdomen i vissa fall kan uppkomma för första gången i en familj utan att någon förälder bär genen.

F: Kommer mitt barn med kronisk neutropeni att utvecklas normalt, speciellt när det gäller tillväxt och utveckling?

Barn med kronisk neutropeni utvecklas normalt. Men barn med kongenital neutropeni tenderar att vara kortare än personer med andra kroniska neutropenier eller personer utan neutropeni.

F: Mitt barn ska vaccineras, är det säkert att ta vaccin?

I allmänhet är det säkert för ditt barn att vaccinera sig och alla rutinvaccinationer rekommenderas med normala tidsintervall. Din läkare kommer att diskutera eventuella begränsningar utifrån barnets diagnos med dig.

F: Mitt barn har nyligen haft en mycket svår influensa som läkaren inte behandlade med antibiotika, men när min son skar sig efter att han ramlat fick han antibiotika. Läkaren sa att det berodde på att influensa är en annan typ av infektion där behandling med antibio-

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

tika inte skulle göra någon nytta. Nu är jag väldigt förvirrad när det gäller vilken infektioner jag ska vara uppmärksam på. Kan ni förklara?

Neutrofila granulocyter är de viktigaste blodkropparna mot bakterie- och svampinfektioner. Ditt barn har nedsatt antal neutrofila granulocyter och löper således en större risk för att utveckla bakterieinfektioner. Skärsår, skrubbsår, osv. löper risk att bli infekterade av bakterier. Bakterieinfektioner kan behandlas med antibiotika. Däremot är det virus som orsakar de flesta förkylningar, influensa och andra barnsjukdomar som vattkoppor. Dessa sjukdomar kan inte behandlas med antibiotika, utan de elimineras vanligen av kroppens lymfocyter (en annan typ av vit blodkropp än neutrofilerna) vilket normalt inte är nedsatta i ditt barns blod.

Om du är tveksam till vilken typ av infektion ditt barn har, ska du kontakta läkaren.

F: Hur lång är medellivslängden för ett barn med kronisk neutropeni?

Innan man kunde ge behandling med G-CSF hade personer med kronisk neutropeni en hel del problem med infektioner. Hos vissa personer var dessa infektioner livshotande och vissa dog av infektion i unga år. Patienter som får behandling med G-CSF och har ett nästan normalt ANC bör ha normal livslängd.

F: När ska mitt barn börja med G-CSF?

Ditt barn ska börja med G-CSF om han/hon lider av återkommande munsår eller infektioner som begränsar livskvaliteten. Detta varierar mellan olika personer: lika många neutrofila granulocyter hos olika personer kan leda till olika många infektioner. Det viktiga är att minska antalet infektioner och deras svårighetsgrad hos barnet, oavsett antal neutrofila granulocyter.

F: Finns det en säker gräns för hur länge man kan ta G-CSF?

SCNIR har information om många personer som har fått behandling med G-CSF i mer än elva år. Det tyder på att långvarig behandling med G-CSF är säker och att den förblir effektiv.

F: Kan man ta G-CSF oralt?

G-CSF kan inte tas oralt eftersom det är ett protein som skulle förstöras i magen och tarmarna under matsmältningsprocessen.

F: Är det säkert att genomgå operation vid behandling med G-CSF?

Ja, det är OK att genomgå operation bara kirurgen känner till din sjukdom och att du får behandling med G-CSF. Du ska se till att få klartecken från din hematolog innan du genomgår elektiv kirurgi och råd om dosering och planering för behandlingen med G-CSF.

F: Min dotter, som är 7 år, vill åka på läger med skolan. Eftersom hon har svår kongenital neutropeni och får G-CSF dagligen, som jag injicerar, ser jag ogärna att hon deltar men jag vill samtidigt inte att hon missar sådana här tillfällen. Har ni något råd?

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

Du bör uppmuntra din dotter att delta i alla aktiviteter med barn i sin egen ålder. Att åka på läger kräver speciella arrangemang för förvaring och administrering av G-CSF, som kan arrangeras med lägreets läkare/sjuksköterska. Alternativt har många barnhematolog-/onkologavdelningar sommarläger med läkare och sköterskor som kan injicera läkemedlet.

F: Min son har fått G-CSF sedan han fick diagnosen Kostmanns syndrom för tre månader sedan. Även om han är mycket bättre tenderar han fortfarande att få munsår, som ger honom mycket obehag. Finns det något vi kan göra för att lindra hans problem?

Barn kan dra nytta av god munvård som tandtråd och regelbundna tandläkarbesök. Se till han är mycket noggrann när han sköter sin munhygien, att han använder munvatten som klorhexidin och benzydamin (Andolex®). Det kan också vara bra att träffa läkaren för att diskutera dosen av G-CSF, det kan vara så att dosen behöver justeras vilket kan betyda en större dos.

F: Jag är 27 år och har cyklisk neutropeni. Jag får behandling med G-CSF tre gånger per vecka för detta. Min pojkvän och jag ska gifta oss om några månader och vill sedan försöka bilda familj. Kan du ge mig några råd om a) riskerna för att vårt barn har cyklisk neutropeni och b) om jag ska vidta några försiktighetsåtgärder när jag är gravid?

Risken för att ert barn har cyklisk neutropeni är 50 % så länge din partner inte också har cyklisk neutropeni. Detta beror på att cyklisk neutropeni ärvs på ett autosomalt dominant sätt. Du bör därför träffa en genetikläkare för att diskutera risken just för dig.

Eftersom G-CSF kan passera genom moderkakan till fostret är det bäst att du diskuterar doseringsalternativ för G-CSF innan du blir gravid och att ni tar fram en plan för att hantera eventuella infektioner som uppkommer. I nuläget rekommenderar vi normalt inte användning av G-CSF under graviditetens första trimester. Om du redan är gravid ska du diskutera vilken dos du ska ta och vilka tillstånd som orsakas av neutropenin som kräver att du måste kontakta läkare (såsom feber eller en infektion).

F: Kan en särskild kost förbättra min sjukdom?

En bra balanserad kost är till nytta för dig och din familjs hälsa eftersom den ger viktiga näringsämnen och vitaminer för att säkerställa god hälsa och främja normal tillväxt och utveckling. Det finns inga kända vitaminer, tillskott eller speciella dieter som ökar antalet neutrofila granulocyter.

F: Kan mitt barn delta i skolans aktiviteter?

Ja, under förutsättning att ditt barn inte har en påtagligt förstorad mjälte, lågt antal blodplättar eller andra medicinska besvär kan han/hon delta i all gymnastik och andra aktiviteter på ett normalt sätt. Skolan måste känna till att barnet har neutropeni och rapportera alla skador till föräldrarna.

F: Vilket råd ska jag ge lärarna på mitt barns skola?

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

Informera om barnets sjukdom och be dem att vara vaksamma på feber eller infektioner som barnet får. Säkerställ också att de vet att ditt barn fullt ut kan delta i skolans alla aktiviteter och inte ska behandlas på annat sätt än andra barn. (Se bilaga A)

F: Var och hur kan jag få kontakt med andra patienter?

På SCNIR:s webbplats finns länkar till stödgrupper för neutropenipatienter i USA och Canada. Din läkare kan hjälpa dig genom att titta på SCNIR:s webbplats eller kontakta lämpligt kontor i Australien, Tyskland, Storbritannien och USA. <http://depts.washington.edu/~registry/>

Det kan också finnas andra icke-specifika stödgrupper för patienter med SCN. I Sverige finns PIO (Primär Immunbrist Organisation), <http://www.pio.nu>

F: Var kan jag hitta mer litteratur om sjukdomen?

På SCNIR:s webbplats finns en litteraturlista. Du kan dessutom få litteratur genom att kontakta registrets olika kontor. <http://depts.washington.edu/~registry/> alternativt <http://www.pio.nu>

BILAGA A

Information till skolor om svår kronisk neutropeni

Till: _____

Från: _____

Svår kronisk neutropeni (SCN) är namnet på en grupp tillstånd där neutropeni är det primära problemet. Termen neutropeni beskriver ett tillstånd med för lågt antal neutrofila granulocyter i blodet. Neutrofila granulocyter är mycket viktiga för att försvara kroppen mot bakterieinfektioner och därför är patienter med för lågt antal av dessa blodkroppar mer mottagliga för bakterieinfektioner. Sjukdomen är inte smittsam och kan inte spridas från en person till en annan. Det är en genetisk blodsjukdom. Specifik neutropeni överförs från föräldrarnas DNA till barnets DNA på samma sätt som barnet från rött hår eller blå ögon.

Neutropeni behandlas med injektioner av en cytokin som kallas G-CSF (Neupogen® eller Granocyte®). Detta hjälper kroppen att bilda neutrofila granulocyter för att bekämpa infektion. Hjälp oss att bekämpa infektioner genom att rengöra mindre skärsår med tvål och vatten samt klorhexidinlösning. Berätta för mig vilken dag skadan uppstod så att jag kan fortsätta kontrollera såret. Informera mig omedelbart vid sår som kan kräva specialvård.

Kontakta mig omedelbart vid feber över _____.

Om du har frågor om mitt barns hälsa kan du nå mig på följande telefonnummer:

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

Om du vill ha mer information om neutropeni kan du kontakt mig eller SCNIR. SCNIR:s webbplats är: <http://depts.washington.edu/~registry/> eller www99.mh-hannover.de/kliniken/paed_haemonko/scn/ eller www.medhs.ki.se/neutropeni (svensk hemsida).

ORDLISTA

Alopeci, håravfall.

AML (akut myeloisk leukemi) en akut form av leukemi, en malign, elakartad, sjukdom i de vita blodkropparna som drabbar monocyter och granulocyter. Den kännetecknas av omogna, onormala celler i benmärgen och det perifera blodet.

ANC (totalt antal neutrofila granulocyter) fastställs genom att räkna neutrofila granulocyter i blodet. Normalt ANC för en person utan neutropeni är i allmänhet mellan 1,8 och $7 \times 10^9/l$.

Anemi, för få röda blodkroppar, ofta kallt blodbrist.

Antal vita blodkroppar, totalt antal leukocyter i blodet vid tiden för blodprovet.

Antikroppar, proteiner som produceras av en undergrupp av de vita blodkropparna, lymfocyterna, som svarar för vissa delar av kroppens infektionsförsvar. Antikropparna är inriktade mot främmande strukturer som patogener eller blodkroppar som överförts genom transfusion. De kan dock ibland rikta in sig direkt mot strukturer och celler i den egna kroppen, t.ex. vid anti-neutrofila antikroppar där antikropparna känner igen och förstör patientens egna neutrofila granulocyter.

Aplastisk anemi, en brist i de element som formar blodet, ett fel i benmärgens cellbildande förmåga.

Artralgi, ont i lederna.

Artrit, inflammation i lederna.

Autosomal dominant, en speciell typ av genetiskt arv. Vid en dominant ärftlig sjukdom, som cyklisk neutropeni, får barnet cyklisk neutropeni om *en* av föräldrarna överför den sjuka genen till sitt barn. Autosomal innebär att arvet är oberoende av barnets kön.

Autosomal recessiv, en speciell typ av genetiskt arv. Vid en recessiv ärftlig sjukdom, som Kostmanns syndrom, får barnet Kostmanns syndrom endast om *båda* föräldrarna överför den sjuka genen till sitt barn. Autosomal innebär att arvet är oberoende av barnets kön.

Basofila, en undergrupp av granulocyter som kan öka efter splenektomi.

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

Benmärg, det svampaktiga material som finns mitt i våra ben. Här hittar man våra blodstamceller, som reproducerar sig för att bilda blod, inklusive vita blodkroppar, röda blodkroppar, blodplättar, B- och T-lymfocyter och makrofager.

Blodplättar, en undergrupp av blodkroppar som ansvarar för koagulering. Kallas också trombocyter.

Cytogenetik, analys av kromosomerna eller generna.

Cytogenetisk, en metod för att analysera kromosomer i ett mikroskop.

Differentialräkning, bestämning av de olika typerna av vita blodkroppar.

Erythrocyter, röda blodkroppar.

Filgrastim, det internationella, ej patentskyddade namnet på r-metHuG-CSF.

Fullständigt blodstatus, alla olika blodkroppar som finns i blodet vid tidpunkten för blodprovet.

G-CSF, granulocyt-kolonistimulerande faktor.

G-CSF-receptor, en struktur på granulocyternas yta till vilka G-CSF binder. Efter bindning till en receptor får cellen information om hur den ska gå vidare, t.ex. växa, dela sig, mogna etc.

Genteknik, en metod vid vilken t.ex. den humana genen för G-CSF överförs till cellerna från andra arter som bakterier, som i sin tur producerar önskad produkt i större mängd.

Granulocyt, en undergrupp av leukocyter, som ytterligare kan delas in i neutrofila, eosinofila och basofila.

Hematopoes, blodbildning.

Hematopoetisk tillväxtfaktor, ett protein som stimulerar produktion (tillväxt) av blodkroppar.

Hematuri, blod i urinen.

Hepatomegali, förstörd lever.

Hiv, humant immunbristvirus.

Incidens, antalet nya fall av en viss sjukdom under en viss tidsperiod.

Kemoterapi, en läkemedelsbehandling som förstör cancerceller.

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

Kromosomer, bärare av all genetisk information, finns i cellens kärna. Kromosomförändringar kan tyda på en sjukdomsutveckling. De kan upptäckas genom vissa undersökningar, såsom cyto-genetiska undersökningar.

Kutan, avser huden.

Lenograstim, det internationella, ej patentskyddade namnet på glykosylerad rHuG-CSF.

Leukemi, en malign sjukdom i de vita blodkropparna.

Leukocyter, vita blodkroppar som består av granulocyter, monocyter och lymfocyter.

Lymfocyter, undergrupp av leukocyter som ansvarar för kroppens försvar mot virus (T-lymfocyter) och bildandet av antikroppar (B-lymfocyter).

MDS (myelodysplastiskt syndrom), ett syndrom som kännetecknas av atypiska celler i benmärgen. MDS kan utvecklas till leukemi.

Metabol, avser balansen mellan upptag, nedbrytning och användning av föda.

Monocyt, en undergrupp av leukocyter, som eliminerar infekterade partiklar och infekterade celler genom att äta och smälta dem.

Morfologisk, avser fysisk form och storlek.

Myelokathexis, en mycket sällsynt form av kongenital neutropeni som kännetecknas av neutrofila granulocyters oförmåga att lämna benmärgen och gå in i blodet.

Neutrofila, en undergrupp av granulocyter som försvarar kroppen mot bakterier. Neutrofila kallas också segmenterade neutrofila.

Osteopeni, lätt brist på kalk i skelettet.

Osteoporos, svår brist på kalk i skelettet.

Pluripotent hematopoetisk stamcell, celler som fortfarande har möjlighet att utvecklas till alla blodkroppar.

Profylax, förfarande för att förebygga oönskade händelser, t.ex. infektioner.

Promyelocyter, prekursorer till granulocyter i benmärgen.

Proteinuri, protein i urinen.

Psoriasis, en sjukdom som kännetecknas av fjällande hud.

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Att leva med svår kronisk neutropeni
En handbok för patienter och deras familjer

Reumatoid artrit, kronisk inflammation i flera leder. Kallas även polyartrit.

Splenektomi, operativt borttagande av mjälten.

Splenomegali, förstörd mjälte.

Stamcell, den mest omogna cellen i benmärgen, som kan reproducera sig och utvecklas till olika typer av blodkroppar. Det finns andra typer av stamceller i levern, hjärnan etc.

Stavkärniga, unga neutrofila granulocyter. De räknas normalt som neutrofila granulocyter och bidrar till det totala antalet neutrofila.

Subkutan, under huden.

Syndrom, ett komplex av olika sjukdomssymtom.

Trombocyter, en undergrupp av blodkroppar som ansvarar för koagulering. Kallas också blodplättar.

Trombocytopeni, minskat antal blodplättar i blodet ($< 150\,000$ per mm^3).

Vaskulit, inflammation i små blodkärl.

Vita blodkroppar, en undergrupp av blodkroppar som består av monocyter, granulocyter och lymfocyter, som tillsammans bildar immunsystemet och försvarar kroppen mot infektion.