

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/22354>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Cyclische neutropenie en behandeling met granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF)

J.K. ANNINGA EN R.S. WEENING

Cyclische neutropenie (CN) is een zeldzame, benigne hematologische aandoening die gekenmerkt wordt door een periodiek optredende schommeling van het aantal neutrofiële granulocyten, dat kan uiteenlopen van laag-normaal tot hoog. De oorzaak van de aandoening is nog onduidelijk.^{1,2} De duur van de cyclus bedraagt gemiddeld 19-21 dagen, maar kan variëren van 14-36 dagen.³ De neutropene fase duurt gemiddeld 3-6 dagen. Deze fase wordt vaak voorafgegaan door algehele malaise, gevolgd door keelpijn, hoofdpijn, myalgie, alsmede ulcera en ontsteking van het mondslijmvlies. Koorts en cervicale lymfadenopathie kunnen aanwezig zijn. In zeldzame gevallen zijn ernstige en fatale infecties beschreven, meestal als gevolg van colitis of ulceratie van de tractus digestivus. Behalve symptomatische behandeling van CN zijn plasmaferese en toediening van lithium, corticosteroiden en androgenen beproefd, met matig succes.³⁻⁵

Recentelijk is een aantal publikaties verschenen over behandeling met granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF).⁶⁻¹⁰ In dit artikel worden de huidige inzichten omtrent de pathofysiologie van CN, alsmede de toepassing van G-CSF besproken.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een jongeman, werd geboren in 1974. Zijn moeder had een ongecompliceerde zwangerschap en een spontane partus. Zij was bekend wegens CN, als gevolg waarvan zij om de 3 weken last van aften had en soms van huidafwijkingen. Post partum werd patiënt door de kinderarts gezien, die behalve geringe seborroe geen afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek kon vaststellen. Het laboratoriumonderzoek toonde $9,3 \times 10^9/l$ leukocyten, met 96,2% lymfocyten en 3% eosinofielen. Het absolute aantal neutrofielen bedroeg $0,7 \times 10^9/l$.

Bij subcutane adrenalinetoediening (om granulocyten te mobiliseren vanuit de marginale naar de circulerende granulocytenpool) daalde het aantal neutrofielen tot $0,3 \times 10^9/l$. Beenmergonderzoek toonde een rijpingsremming van de myeloïde reeks met een normaal aantal myeloblasten, promyelocyten en myelocyten, maar weinig metamyelocyten en staafkernigen. Er waren geen anti-leukocyten-antistoffen aantoonbaar. Ter be-

SAMENVATTING

Bij een pasgeboren jongen werd enkele maanden na de geboorte familiale cyclische neutropenie (CN) vastgesteld. Zijn moeder leed ook aan CN. Wegens recidiverende lymfadenopathie en een lymfklierabces op 18-jarige leeftijd werd patiënt periodiek behandeld met granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF), waarmee klinisch een duidelijke verbetering ontstond van de algemene toestand. Op grond van in vitro-kolonieonderzoek van beenmergcellen van patiënten met CN neemt men tegenwoordig aan dat een stoornis in de groeifactor-receptorbinding of post-receptorsignaaltransductie ten grondslag ligt aan deze zeldzame, benigne hematologische aandoening.

vestiging van het vermoeden van CN werd gedurende 1 maand 3 maal per week het aantal leukocyten geteld en het differentiatiepatroon vastgesteld. Daarbij werd neutropenie gezien (neutrofielenaantal: $0,2-1,6 \times 10^9/l$), zonder dat op dat moment een cyclisch karakter kon worden vastgesteld.

Aanvankelijk had patiënt geen bijzondere klachten en ontwikkelde hij zich goed. Vanaf de leeftijd van 5,5 jaar was hij om de 3 weken enkele dagen hangerig en had hij last van bovenste-luchtweginfecties, cervicale lymfadenopathie, koorts en aften in de mond. Wegens recidiverende otitis media werd hij regelmatig behandeld met antibiotica. Op 18-jarige leeftijd kreeg hij een abcederende lymphadenitis colli, die gedraineerd moest worden en waaruit *Staphylococcus aureus* gekweekt werd. Daarna werden de klachten van algehele malaise, koorts en lymfadenopathie zo ernstig, dat patiënt gedurende ruim 5 dagen per cyclus niet in staat was zijn normale werkzaamheden te verrichten. Het beloop in de aantallen bloedcellen gedurende 2 maanden voorafgaande aan de behandeling met G-CSF staat in figuur 1 weergegeven.

Gezien de toenemende ernst van de klachten werd patiënt een behandeling met de hematopoëtische groeifactor G-CSF voorgesteld. Hij stemde hierin toe en vanaf juni 1993 begon hij 1 tot enkele dagen vóór de te verwachten neutropenie met het toedienen van G-CSF-injecties, $5 \mu g/kg/dag$ s.c. gedurende 10 dagen. Tijdens de toediening van G-CSF bleven de klinische verschijnselen uit en kon patiënt zijn werkzaamheden onverminderd voortzetten. De fase van ernstige neutropenie (neutrofielenaantal $< 0,2 \times 10^9/l$) duurde tijdens de behandeling gemiddeld 1,5 dag, in tegenstelling tot 4,5 dag zonder G-CSF (tabel). De duur van granulocytopenie $< 0,5 \times 10^9/l$ nam af van 7,5 dag (zonder G-CSF) tot 2,5 dag (met G-CSF).

De cyclusduur van de aandoening bleef ongewijzigd, maar er ontstond een 4-6-voudige stijging van het totale aantal leukocyten, met een 15-50-voudige stijging van het totale aantal granulocyten (figuur 2; zie de tabel). Het aantal eosinofielen en monoccyten steeg eveneens onder invloed van G-CSF, tot 4 maal de waarde zonder G-CSF-gebruik. Opvallend was dat gemiddeld 2-3 dagen na het begin met de G-CSF-behandeling het aantal granulocyten in het perifere bloed steeg, maar dat deze

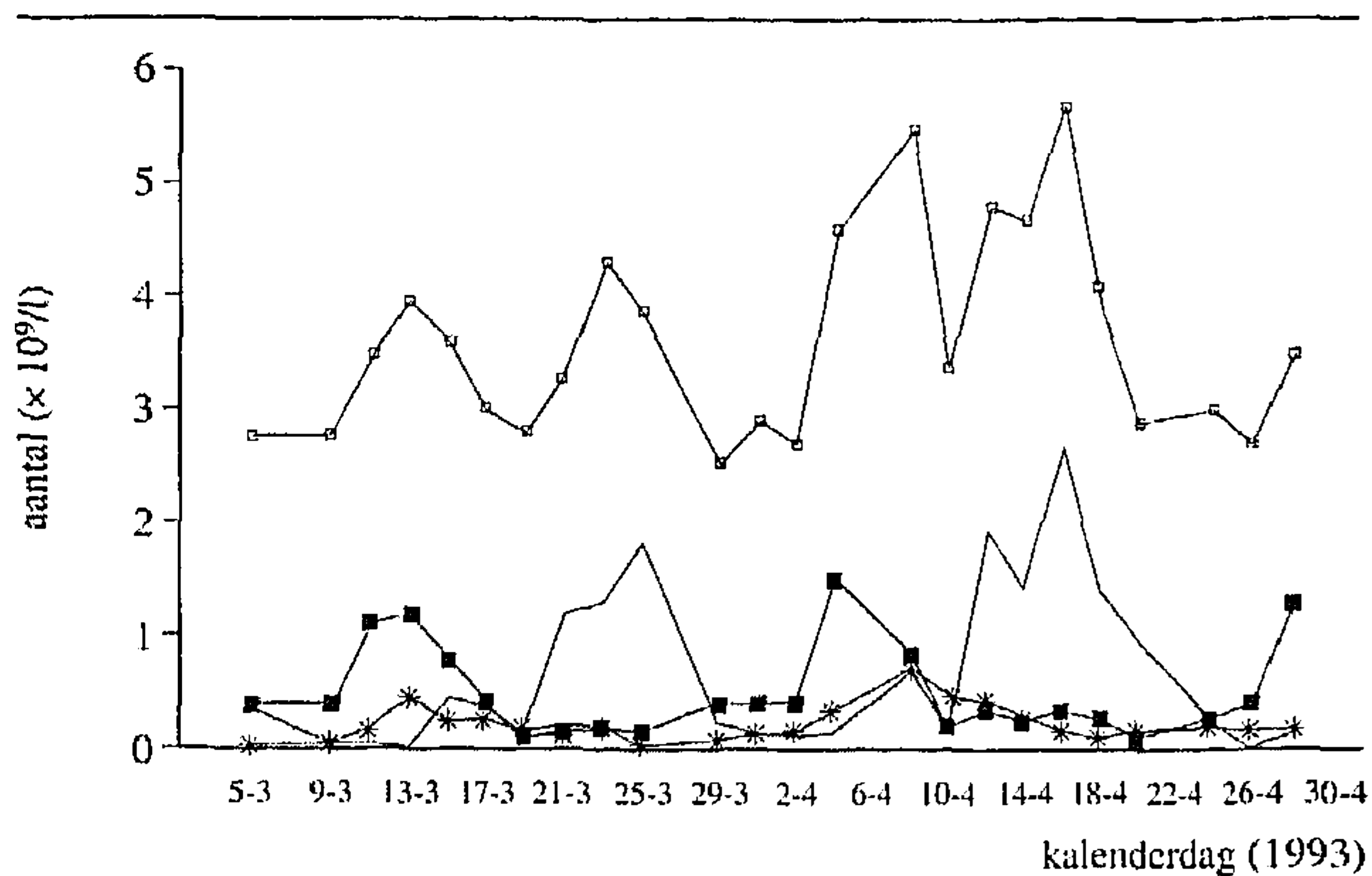
Academisch Medisch Centrum, Emma Kinderziekenhuis/het Kinder-AMC, Amsterdam.

J.K. Anninga (vanaf 1 maart 1995: kinderarts, Academisch Ziekenhuis, Kinderoncologisch Centrum, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen), assistent-geneeskundige.

Universiteit van Amsterdam, Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis en Laboratorium voor Experimentele en Klinische Immunologie, Amsterdam.

Dr. R.S. Weening, kinderarts.

Correspondentie-adres: J.K. Anninga.



FIGUUR 1. De cyclische verandering in het witte bloedbeeld van patiënt A gedurende 2 maanden, voorafgaand aan behandeling met granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF): totaal aantal leukocyten (\square), neutrofiële granulocyten (—), eosinofielen (*), monocytten (\blacksquare). Opvallend is de alternerende schommeling in aantal neutrofielen en aantal monocytten.

stijging voorafgegaan werd door een toename van het aantal eosinofielen en monocytten (figuur 3). Tussen de G-CSF-behandelingen door was het absolute aantal granulocyten gemiddeld eveneens hoger dan tijdens de niet-neutropene fase zonder G-CSF, terwijl het aantal eosinofielen en monocytten vrijwel gelijk was in beide perioden (zie de tabel). Gedurende 3 van de 4 kuren met G-CSF was er een daling van het aantal granulocyten tijdens de periode waarin G-CSF dagelijks subcutaan werd toegediend.

Patiënt verdroeg de injecties goed en er werden geen bijwerkingen door hem gemeld. Patiënt bleef G-CSF gebruiken, gezien de aanmerkelijke verbetering van zijn klinische toestand nadat hij met G-CSF was begonnen.

BESCHOUWING

Door de recente ontwikkeling van hematopoëtische groeifactoren heeft men de laatste jaren meer inzicht gekregen in de myelopoëse en de regulatieprocessen die hierbij betrokken zijn.¹¹ Desondanks kan men tot op heden geen duidelijke oorzaak vinden voor de afwijkende hematopoëse bij CN.²

Deze casus beschrijft het ontstaan van CN bij zowel patiënt A als zijn moeder. Het familiair optreden van CN komt bij ongeveer 30% van de gevallen van CN voor en berust waarschijnlijk op autosomaal dominante overerving.^{2 12 13} Niet-familiaire gevallen van CN kunnen zowel op de kinderleeftijd als later beginnen en men veronderstelt dat CN door heterogene mechanismen veroorzaakt wordt. Zo vonden Loughran en Hammond in een aantal gevallen van niet-familiaire CN een klonale lymfocytenpopulatie, waardoor zij aan een immunologische oorzaak van CN dachten, terwijl bij congenitale CN geen aanwijzing voor klonale activatie van het immuunsysteem was.¹⁴ Een tweede argument voor heterogeniteit is het verschil in behandelingsresultaat van CN. De respons op corticosteroiden, androgenen en hematopoëtische groeifactoren is namelijk wisselend.^{3-5 15} Bij patiënten met congenitale CN die met G-CSF behandeld worden, blijft de hematopoëse een cyclisch karakter behouden, in tegenstelling tot patiënten met verkregen CN, bij wie tijdens de behandeling met G-CSF geen cyclische verandering van de bloedcellen bestaat.¹⁵

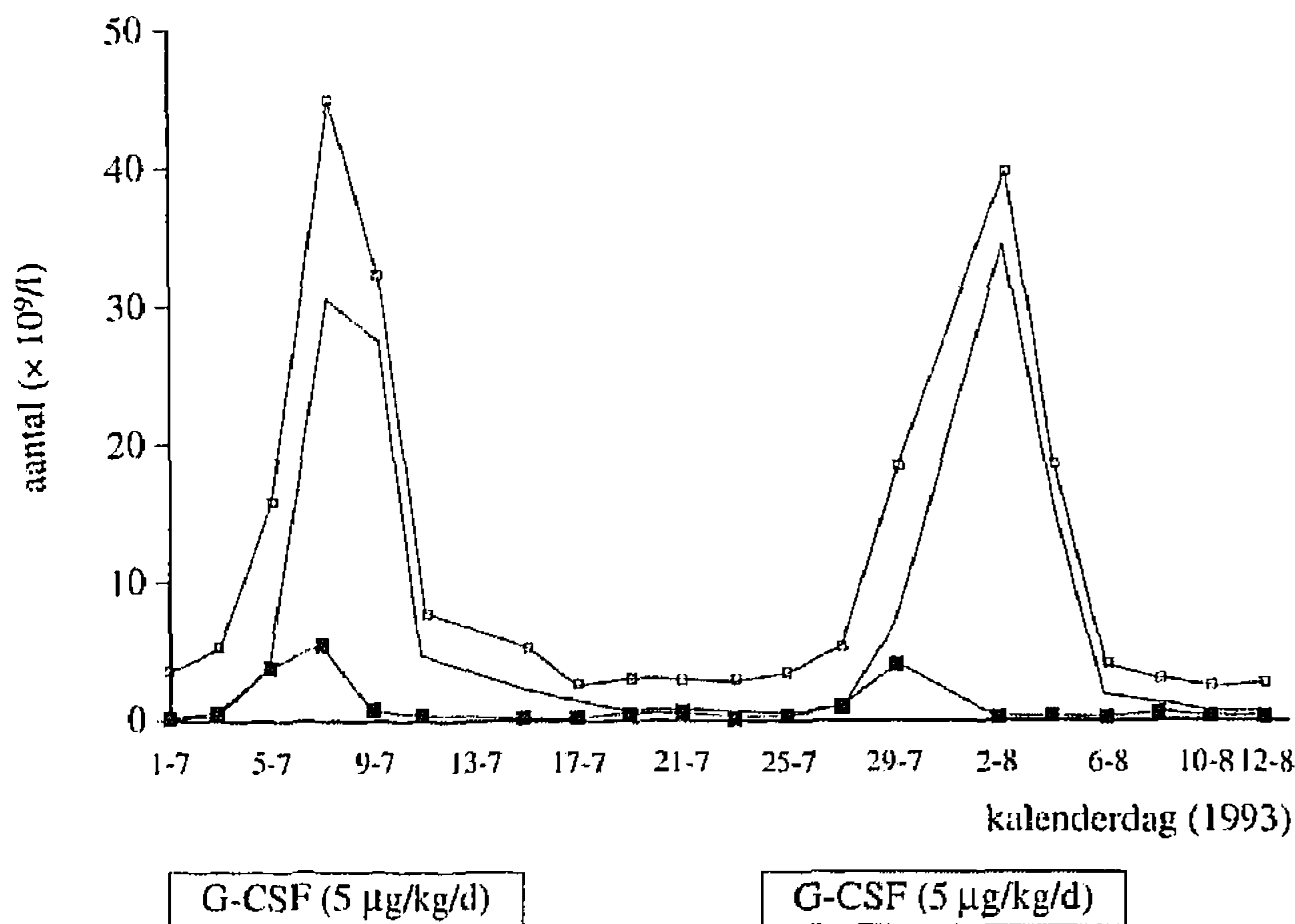
Men neemt aan dat CN berust op een periodieke stoornis van de hematopoëse op het niveau van de pluripotente of gecommitteerde hematopoëtische stamcel door een tijdelijke ongevoeligheid van de stamcel voor de regulatiemechanismen, op een stoornis in de humorale of cellulaire regulatiemechanismen zelf of op remming van stamcelproliferatie.^{1 2} Regulatie van de hematopoëse vindt plaats in het beenmergstroma.¹¹

Circulerende en membraangebonden groeifactoren stimuleren de overleving, proliferatie en differentiatie van pluripotente en gecommitteerde stamcellen.^{11 16} Stamcellen in de G_0 (rust)-fase kunnen gerecruteerd worden en komen tot proliferatie door de synergistische werking van stamcelfactor, interleukine (IL)-6, IL-11, IL-12 en G-CSF. Proliferatie en differentiatie van pluripotente stamcellen staan onder invloed van granulocyt-macrophage (GM)-CSF en van IL-3 en IL-4, terwijl de differentiatie van gecommitteerde voorlopercellen plaatsvindt onder invloed van de lijn-specifieke factoren, zoals G-CSF (neutrofielen), macrofaag-CSF (M-CSF; mono-

Cyclische neutropenie en behandeling met granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF) bij patiënt A: ernst en duur van de hematologische afwijkingen; gemiddelde waarden (SD)

hematologische kenmerken	zonder G-CSF		met G-CSF	
	fase	neutropenie	tijdens kuur	tussen kuren
			zonder neutropenie	
duur cyclus (in dagen)	22,5 (2,1)		23,6 (0,6)	
aantal dagen met granulocyten				
< $0,2 \times 10^9/l$	4,3 (1,5)		1,5 (1,3)	
< $0,5 \times 10^9/l$	7,6 (0,6)		2,5 (1,7)	
aantal leukocyten ($\times 10^9/l$)	3,4 (0,9)	4,0 (1,0)	17,3 (15,3)*	4,5 (3,7)*
aantal granulocyten ($\times 10^6/l$)	231 (187)	1440 (680)	11.158 (13.907)*	2233 (3355)*
aantal eosinofielen ($\times 10^6/l$)	251 (187)	177 (128)	765 (536)*	164 (92)*
aantal monocytten ($\times 10^6/l$)	627 (429)	240 (104)	1525 (1678)*	178 (118)*

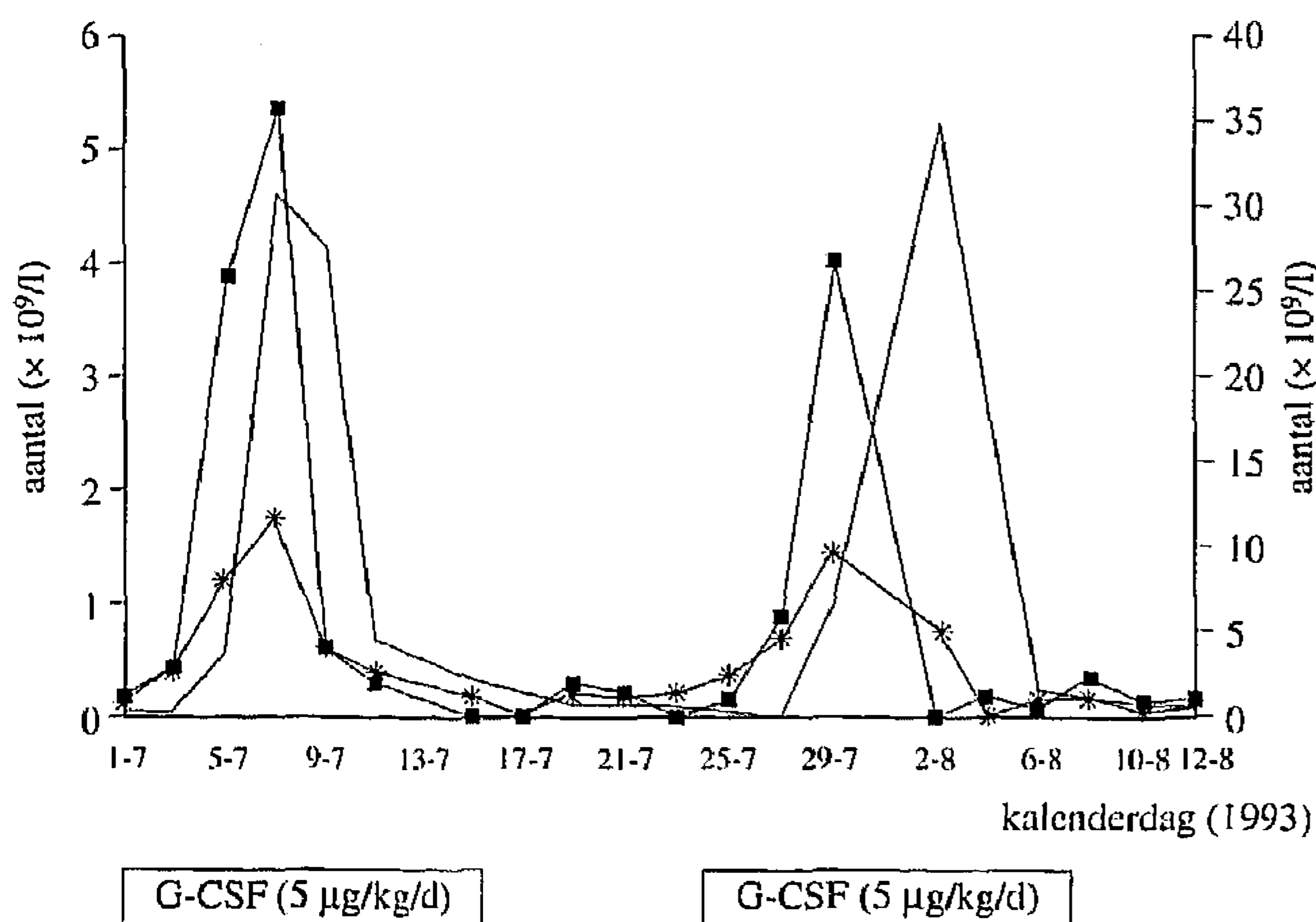
*Gemiddelde van 4 kuren.



FIGUUR 2. De schommelingen in het witte bloedbeeld van patiënt A tijdens de eerste 2 behandelingen met granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF): totaal aantal leukocyten (\square), neutrofiële granulocyten (—), monocyten (\blacksquare); 2 dagen vóór de te verwachten neutropenie begon patiënt met subcutane injecties G-CSF, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ gedurende 10 dagen.

cyten), IL-5 (eosinofielen) en erythropoëtine (erythrocyten).¹⁶

Een aantal onderzoekers vond bij patiënten met congenitale CN een verminderde in vitro-respons van myeloïde voorlopercellen van de neutrofielen op G- en GM-CSF, onafhankelijk van het tijdstip in de cyclus.^{15 17 18} Dit zou een stoornis in de ligand-receptorbinding of van de post-receptorsignaaltransductie kunnen suggereren.^{15 18}



FIGUUR 3. Het cyclische beloop bij patiënt A in aantallen neutrofiële granulocyten (—; rechter verticale as), monocyten (\blacksquare ; linker verticale as) en eosinofiële granulocyten (*; linker verticale as) tijdens behandeling met granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF). De curven van de 3 celtypen lopen parallel in tegenstelling tot de situatie zonder G-CSF (zie figuur 1). Goed is te zien dat het aantal eosinofielen en monocyten 1-2 dagen eerder stijgt dan het aantal neutrofiële granulocyten. De linker verticale as correspondeert met het aantal eosinofielen en monocyten, de rechter met het totale aantal neutrofielen.

Toediening van G-CSF blijkt in vivo wel effect te hebben, zoals te zien is aan het beloop in het aantal bloedcellen van patiënt A voor en na toediening van G-CSF (vergelijk figuur 1 met figuur 2). Tijdens behandeling met G-CSF ontstond een aanzienlijke stijging van het aantal granulocyten samen met een kortere duur van de granulocytopenie (zie de tabel). In andere onderzoeken werd eveneens een toename van het aantal granulocyten gezien.⁶⁻⁹ Bij patiënt A werd de granulocytose tijdens de G-CSF-behandeling voorafgegaan door een stijging van het aantal eosinofielen en monocyten, terwijl dit op het moment dat patiënt A geen G-CSF gebruikte veel minder uitgesproken was (zie figuur 1 en 3 en de tabel).

Het feit dat de celantallen van meerdere cellijnen onder invloed van G-CSF toenemen, doet vermoeden dat G-CSF niet alleen lijn-specifieke voorlopercellen, maar ook pluripotente, mogelijke stamcellen stimuleert, zoals gesuggereerd werd door Migliaccio et al. op grond van een toename van het aantal voorlopercellen (kolonievormende eenheden van granulocyten en van macrofagen (CFU-GM) en zogenaamde 'burst-forming'-eenheden van eosinofielen (BFU-E)) in het bloed van CN-patiënten.¹⁵

Als de hypothese juist is dat G-CSF door een synergistisch effect met andere hematopoëtische groeifactoren de proliferatie van de stamcel stimuleert,¹⁵ dan zou dat een verklaring kunnen zijn voor de kortere cyclusduur bij patiënten met CN die continu met G-CSF behandeld werden.^{6 10} Met behulp van in vitro-onderzoeken werd aangetoond dat wanneer G-CSF samen met IL-3 werd gebruikt multipotente blastcelkolonies in kortere tijd gevormd werden dan bij elk van de factoren afzonderlijk.¹⁹ De auteur veronderstelde dat de G_0 -fase van de hematopoëtische stamcellen verkort werd door de synergistische werking van beide groeifactoren.

Bij patiënt A bleef de CN-cyclus bestaan, gezien het piekend beloop in het aantal granulocyten tijdens de G-CSF-behandeling, maar er ontstond geen verandering van de cyclusduur. Dit kan verklaard worden, doordat G-CSF intermitterend werd toegediend. Danielsson en Harmenberg vonden evenmin verandering van cyclusduur bij intermitterende toediening van G-CSF bij een patiënt met congenitale CN.⁹

Tijdens de behandeling van patiënt A met G-CSF ontstond een aanmerkelijke verbetering van de klinische toestand, waarbij hij een normaal leven kon leiden. Verschillende andere onderzoeken tonen eveneens aan dat behandeling van CN met G-CSF vermindering van de klachten geeft tijdens de te verwachten neutropene fase.⁶⁻¹⁰ Hammond et al. behandelden 6 patiënten, bij wie G-CSF intraveneus en subcutaan gedurende 3-15 maanden continu toegediend werd.⁶ 3 patiënten kregen dagelijks G-CSF i.v. toegediend, waarbij de dosering varieerde van 3-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ en in een later stadium 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ s.c. De andere 3 patiënten kregen 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ G-CSF, vanaf het begin s.c. Er bleek geen verschil in effect te bestaan tussen de hoogste dosis (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) i.v. en lagere doseringen (3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) s.c. Intraveneuze toediening van G-CSF gaf echter meer bijwerkingen. Bij al-

le patiënten werd een dosisafhankelijke 10-12-voudige toename van het aantal leukocyten gevonden met afname van de infectieverschijnselen. De duur van neutropenie liep terug van 12 dagen naar 1 dag en de cyclusduur verminderde van 21 naar 14 dagen. Andere klinische onderzoeken waarbij doseringen van 2-5 µg/kg/dag s.c. gebruikt werden, toonden een zelfde resultaat,⁷⁻⁹ zodat subcutane toediening een adequate methode genoemd mag worden.

Hoewel in de eerste pilot-onderzoeken G-CSF continu werd toegediend,^{6,8} is gebleken dat intermitterende toediening eveneens effectief is.^{7,9} Indien patiënt A enkele dagen vóór de te verwachten neutropenie met toediening van G-CSF startte, waren er geen klachten en ontstond er geen neutropenie. Als hij daarentegen 1 dag van tevoren begon, was er een kortdurende neutropene fase zonder evidente klinische verschijnselen. Danielsson en Harmenberg lieten hun patiënt 3-4 dagen vóór de te verwachten neutropene fase beginnen met 5 µg/kg/dag gedurende 10 dagen, en hiermee werden de neutropenie en klinische verschijnselen voorkomen, terwijl toediening kortere tijd vóór de neutropenie duidelijk minder effect had.⁹ Dale et al. toonden aan dat bij 8 kinderen en 6 volwassenen met CN, die gedurende meer dan 2-3 jaar G-CSF gebruikten, de behandeling goed verdragen werd. Er werden geen nadelen van de subcutane injecties gezien en er ontstond geen tolerantie voor G-CSF. De kinderen maakten een normale groei en ontwikkeling door en het beenmerg toonde geen pathologische veranderingen, zoals hypoplasie of myelodysplasie.¹⁰

Omdat de behandeling thuis kan plaatsvinden en de patiënten zich klinisch beter voelen met G-CSF dan zonder, was de therapietrouw groot. De enige bijwerkingen die op lange termijn gezien werden, waren splenomegalie en, in 1 geval, idiopathische trombocytopenische purpura.

CONCLUSIE

Tot nu toe is geen eensluidende oorzaak voor CN gevonden, maar een defect in de myelopoëse op het niveau van de stamcel is aannemelijk. Intermitterende behandeling met G-CSF 5 µg/kg/dag s.c. gedurende 10 dagen, te beginnen 3-5 dagen vóór de te verwachten granulocytopenie, voorkomt de neutropenie en de klinische verschijnselen hiervan. Deze behandeling kan langdurig toegepast worden zonder dat duidelijke bijwerkingen ontstaan.

ABSTRACT

Cyclic neutropenia and treatment with granulocyte-colony stimulating factor. – A patient with familial cyclic neutropenia (CN) is presented. In a son of a mother with known CN, periodic neutropenia was demonstrated a few months after birth. At 18 years of age, the boy had recurrent episodes of cervical lymphadenopathy, complicated by an abscess. Periodic treatment with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was initiated, and since then, he hardly had any symptoms and clinically showed substantial improvement. Based on in-vitro colony assays of patients with CN, it is nowadays suggested that a disturbance in growth factor receptor binding or post-receptor

signal transduction is the cause of this rare benign haematological disorder.

LITERATUUR

- Huizinga T, Janssens A, Kersen F van, Weening RS. Cyclische neutropenie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:311-3.
- Dale DC, Hammond WP. Cyclic neutropenia: a clinical review. *Blood Rev* 1988;2:178-85.
- Lange RD. Cyclic hematopoiesis: human cyclic neutropenia. *Exp Hematol* 1983;11:435-51.
- Wright DG, Fauci AS, Dale DC, Wolff ShM. Correction of human cyclic neutropenia with prednisolone. *N Engl J Med* 1978;298:295-300.
- Roosendaal KJ, Dicke KA, Boonzajer Flaes ML. Effect of oxymetholone on human cyclic hematopoiesis. *Br J Haematol* 1981;47:185-93.
- Hammond WP, Price ThH, Souza LM, Dale DC. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1989;320:1306-11.
- Hanada T, Ono I, Nagasawa T. Childhood cyclic neutropenia treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 1990;75:135-7.
- Sugimoto K, Togawa A, Miyazono K, Itoh K, Amano M, Chiba S, et al. Treatment of childhood-onset cyclic neutropenia with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Haematol* 1990;45:110-1.
- Danielsson L, Harmenberg J. Intermittent rG-CSF treatment in cyclic neutropenia. *Eur J Haematol* 1992;48:123-4.
- Dale DC, Bolyard AA, Hammond WP. Cyclic neutropenia: natural history and effects of long-term treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Cancer Invest* 1993;11:219-23.
- Dexter TM, Fairbairn LJ. The molecular control of hematopoiesis [review]. *Anticancer Drugs* 1993;4 Suppl 1:5-12.
- Lange RD, Crowder CG, Cruz P, Hawkinson SW, Lozzio CB, Machado E, et al. Cyclic neutropenia. A tale of two brothers and their family. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981;3:127-33.
- Inoue T, Tani K, Tajiri M, Ishida Y, Seguchi M, Tanaka H, et al. A case report of familial cyclic neutropenia. *Tohoku J Exp Med* 1992;167:107-13.
- Loughran ThP, Hammond WP. Adult onset cyclic neutropenia is a benign neoplasm associated with clonal proliferation of large granular lymphocytes. *J Exp Med* 1986;164:2089-94.
- Migliaccio AR, Migliaccio G, Dale DC, Hammond WP. Hematopoietic progenitors in cyclic neutropenia: effect of granulocyte colony-stimulating factor in vivo. *Blood* 1990;75:1951-9.
- Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells [review]. *Blood* 1993;81:2844-53.
- Wright DG, LaRussa VF, Salvado AJ, Knight RD. Abnormal responses of myeloid progenitor cells to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in human cyclic neutropenia. *J Clin Invest* 1989;83:1414-8.
- Hammond WP, Chatta GS, Andrews RG, Dale D. Abnormal responsiveness of granulocyte-committed progenitor cells in cyclic neutropenia. *Blood* 1992;79:2536-9.
- Ikebuchi K, Clark SC, Ihle JN, Souza LM, Ogawa M. Granulocyte colony-stimulating factor enhances interleukin 3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3445-9.

Aanvaard op 20 mei 1994

Bladvulling

De materialistische wereldbeschouwing
Genève. – Prof. KARL VOGT, de bekende natuuronderzoeker, een der eerste aanhangers der materialistische wereldbeschouwing en van de leer van DARWIN, is in den ouderdom van 77 jaar overleden.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1895;39I:1047.)