

**KORRESPONDANCE:** Kaspar René Nielsen, Klinisk Immunologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Reberbansgade, 9100 Aalborg.

E-mail: k.nielsen@rn.dk

**ANTAGET:** 23. maj 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 4. juli 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

1. Boxer LA. Immune neutropenias. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981;3:89-96.
2. Lalezari P. Autoimmune neutropenia. *Vox Sang* 1984;46:418-20.
3. Bruin M, Dassen A, Pajkrdt D et al. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox Sang* 2005;88:52-9.
4. Clay ME, Schuller RM, Bachowski GJ. Granulocyte serology: current concepts and clinical significance. *Immunohematology* 2010;26:11-21.
5. Bux J, Mueller-Eckhardt G, Mueller-Eckhardt C. Autoimmunization against the neutrophil-specific NA1 antigen is associated with HLA-DR2. *Hum Immunol* 1991;30:18.
6. Wang LY, Wang CL, Chu CC et al. Primary autoimmune neutropenia in children in Taiwan. *Transfusion* 2009;49:1003.
7. Wright D, Meierovics A, Foxley J. Assessing the delivery of neutrophils to tissues in neutropenia. *Blood* 1986;67:1023.
8. Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Immune neutropenia in the neonate. *Adv Pediatr* 2002;49:317-39.
9. Bux J, Behrens G, Jaeger G et al. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181-6.
10. Bruin MC, von dem Borne AE, Tamminga RY et al. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. *Blood* 1999;94:1797-802.
11. Lyall EG, Lucas GF, Eden OB. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Clin Pathol* 1992;45:431-4.
12. Lestrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703-14.
13. Akhtari M, Curtis B, Waller EK. Autoimmune neutropenia in adults. *Autoimmun Rev* 2009;9:62-6.
14. Lalezari P. Neutrophil antigens: immunology and clinical implications. *Prog Clin Biol Res* 1977;13:209-25.
15. Bux J. Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang* 2008;94:277-85.
16. Priest JR, Clay ME, McCullough J et al. Transient autoimmune neutropenia due to anti-NA1 antibody. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980;2:195-9.
17. Stroncek D. Granulocyte antigens and antibody detection. *Vox Sang* 2004;87(suppl 1):S91-S94.
18. Bernini JC, Wooley R, Buchanan GR. Low-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in children with symptomatic chronic idiopathic neutropenia. *J Pediatr* 1996;129:551.
19. Lalezari P, Khorshidi M, Petrosova M. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* 1986;109:764-9.
20. Kobayashi M, Nakamura K, Kawaguchi H et al. Significance of the detection of antineutrophil antibodies in children with chronic neutropenia. *Blood* 2002;99:3468-71.

## Autoimmun neutropeni i barnealderen

Merete Debois Kjølbæk<sup>1</sup>, Bent Windelborg<sup>1</sup> & Kaspar René Nielsen<sup>2</sup>

På tre år blev der på Børneafdelingen, Regionshospitalet Herning, diagnosticeret seks tilfælde af autoimmun neutropeni, en omtrentlig incidens på 60:100.000, hvilket langt højere end den hidtil beskrevne på 1:100.000 [1, 2]. Tre af disse tilfælde beskrives nærmere.

#### SYGEHISTORIER

I. En et år gammel dreng havde haft hoste gennem en måned, og hans neutrofiltal blev målt til  $0,37 \times 10^9/l$ . Da niveauet ikke normaliseredes, og de øvrige cellelinjer var upåvirkede, blev han undersøgt for primær autoimmun neutropeni (AIN), hvorved man fandt frie granulocytreagerende autoantistoffer. Drengen havde i forløbet i alt ti indlæggelser med feber; hovedparten skyldtes viral øvre luftvejsinfektion samt et tilfælde af pneumoni, der blev behandlet med peroral phenoxymethylpenicillin. Neutrofiltalet normaliseredes spontant, da han var to år og tre måneder. Varigheden af neutropenien var et år og tre måneder. Drengen var symptomfri i det daglige og fik ikke profylaktiske antibiotika.

II. En et år og ni måneder gammel dreng fik vaskulitislignende udslæt på hænder og fødder. Han var afebril og havde et neutrofiltal på  $0,15 \times 10^9/l$ . En klinisk mistanke om AIN medførte undersøgelse herfor.

Drengen blev indlagt fire dage efter med febrilia og gastroenteritis. Han var alment påvirket og blev behandlet med ampicillin, gentamicin og metronidazol. På grund af udtalt leukopeni blev han overflyttet til Aarhus Universitetshospital mhp. en knoglemarvsundersøgelse, som viste normale forhold. Samtidig blev der påvist autoantistoffer mod neutrofile granulocytter. Drengen havde, tre år efter at diagnosen blev stillet, været indlagt i alt 13 gange pga. febrilia, der primært skyldtes af otitis media, tonsillitis, gingivostomatitis og faryngitis samt et enkelt tilfælde af paronykie, der blev behandlet med dicloxacillin givet intravenøst. Som treårig blev han indlagt med relativt symptomsvag purulent koksitis med gruppe A-streptokokker. Han blev operativt dræneret samt initialt behandlet med ampicillin og gentamicin givet intravenøst, efterfulgt af seks ugers peroral phenoxymethylpenicillinbehandling. Han kom herefter i profylaktisk antibiotisk behandling med sulfamethoxazol/trimehoprim og fik forsøgsvis en dosis intravenøst givet immunglobulin, uden effekt på neutropenien. Herefter blev drengen henvist til en børneonkologisk afdeling mhp. behandling med granulocytolonistimulerende faktor (G-SCF), fik filgrastim 150 mikrogram givet subkutant, tre gange ugentligt og siden hen pegfilgrastim 2 mg givet subkutant hver 14. dag. Behandlingen strakte sig over seks måneder. Ingen af præpa-

#### KASUISTIK

- 1) Børneafdelingen, Regionshospitalet Herning
- 2) Klinisk Immunologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus

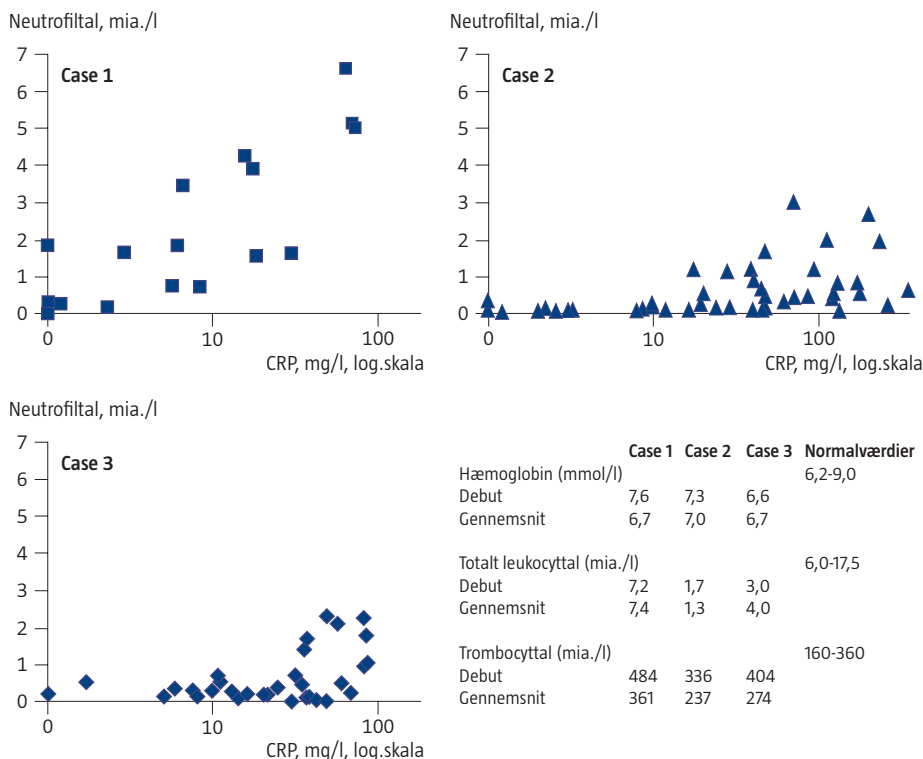
FIGUR 1

C-reaktivt protein (CRP) og neutrofilital for sygehistorierne 1-3 og oversigt over de tre hæmatologiske cellerlinjer.

Normalområdet for neutrofilital i aldersgruppen er 1,5-6,9 mia./l. På trods af højt CRP-niveau ses der hos alle tre børn et neutrofilital, der er under øverste normalgrænse; for patienterne i sygehistorie 2 og 3 ses endda svær neutropeni trods stigning i CRP-niveauet, hvilket tyder på bakteriel infektion.

Patienten i sygehistorie 1 er den eneste, hvor neutropenien spontant gik i remission. Han havde svarende hertil det højeste neutrofilrespons ved infektioner også i den periode, hvor han havde neutropeni uden for infektionsepisoder.

Tabellen viser børnenes hæmoglobinniveau, totale leukocytter og trombocytter dels ved sygdommens begyndelse, dels som gennemsnit for hele forløbet illustreret i de tre grafer. Kun leukocytallet er uden for normalområdet ved sygdommens begyndelse og i hele forløbet i sygehistorie 2 og 3, hvor patienterne havde langvarig neutropeni og på opfølgelsestidspunktet endnu ikke var i remission.



raterne gav succes. Varigheden af neutropenien var på tidspunktet for beretningen om sygehistorien tre år, og der var også vedvarende leukopeni. Hæmoglobin- og trombocyttniveauerne var normale med let faldende tendens.

III. En otte måneder gammel pige blev indlagt med feber og udtalt oral candidiasis. Hun blev behandlet peroralt med fluconazol. Blodprøver viste neutrofilital på  $0,99 \times 10^9/l$ . Mistanken om AIN blev bekræftes ved fund af autoantistof. Efterfølgende blev pigen sat i profylaktisk antibiotisk behandling med sulfamethizol, da hun havde vægtstagnation og påvirket almentilstand i de hyppige feberperioder. Under et tilfælde af otitis media blev hun behandlet peroralt med penicillin. Der blev to gange målt neutrofilital på  $0,00 \times 10^9/l$ . Hun var efterfølgende indlagt otte gange pga. feber uden fokus og stigning i C-reaktivt protein (CRP)-niveau. Hun blev behandlet med peroral amoxicillin/clavulansyre i alle tilfælde. Hun fik dog to gange initialt tre dages intravenøs behandling med ampicillin/gentamicin. Efter to års neutropeni var der ikke tegn til remission. For alle børn gælder, at der blev lavet aftale om henvendelse på afdelingen ved temperaturer over  $38,5^\circ C$  eller ved påvirket almentilstand.

## DISKUSSION

Ud fra disse sygehistorier ses det, at AIN's kliniske fremtræden kan være meget forskellig [3]. Oftest er infektionerne mildt forløbende, men enkelte tilfælde kræver intensiv behandling. Symptomerne på de alvorligere infektioner er svage, da immunresponsen via fagocytter er hæmmet, og man bør være opmærksom på muligheden for AIN hos børn, der har bakterielle infektioner med stigning i CRP-niveauet, men fravær af neutrocytose (Figur 1) I sådanne tilfælde er det relevant at foretage postinfektios kontrol af neutrofilital, og ved lave værdier i mere end tre uger efter klinisk bedring kan udredning i form af undersøgelse for frie og cellebundne granulocytreagerende autoantistoffer være indiceret [4]. Differentialdiagnoser, specielt leukæmi, skal overvejes, og påvirkning af  $\geq 2$  cellerlinjer eller manglende påvisning af autoantistoffer er indikation for knoglemarvsbiopsi [5]. Desuden bør bl.a. diagnoserne cyklisk neutropeni, Kostmanns syndrom og neonatal alloimmun neutropeni overvejes [5]. Behandling med G-SCF kan overvejes i svære tilfælde med langvarig neutropeni og vanskeligt behandlelige infektioner. Antibiotika er dog ofte den eneste nødvendige behandling og bør overvejes hos febrile børn med neutrofilital  $< 0,5 \times 10^9/l$ . Som det ses af Figur 1, kan der hos børn med AIN præsteres et respons fra

knoglemarven og dermed et beskedent neutrofilrespons under igangværende infektion, og automatisk antibiotikabehandling ved feber er derfor formentlig kun indiceret i udvalgte svære tilfælde af AIN.

Vore observationer tyder på, at incidensen af AIN er større end tidligere antaget – i vores data op mod 60 gange større! Dette kan delvist forklares ved en øget opmærksomhed på AIN på afdelingen, men de blodprøver, der førte til mistanke om AIN blev jo taget, netop fordi børnene var syge. En del børn med AIN har gavn af profylaktisk antibiotika og skærmende foranstaltninger over for infektion, hvorfor diagnosen er vigtig at stille.

**KORRESPONDANCE:** Merete Debois Kølbaek, Børneafdelingen, Regionshospitalet Herning, 7400 Herning. E-mail: meretedebois@hotmail.com

**ANTAGET:** 3. august 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 17. oktober 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

1. Lalezari P, Khorshidi M, Petrosova M. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* 1986;109:764-9.
2. Bux J, Behrens G, Jaeger G et al. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181-6.
3. Bruin M, Dassen A, Pajkr D et al. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox Sanguinis* 2005;88:52-9.
4. Bruin MC, von dem Borne AE, Tamminga RY et al. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. *Blood* 1999;94:1797-802.
5. Nielsen KR, Kølbaek MD, Høj K et al. Primær autoimmun neutropeni hos børn. *Ugeskr Læger* 2011;173:2954-7.

## Tidligt stadie af akantamøbekeratitis

Esben Nielsen & Jesper Hjortdal

Kornealinfektion med akantamøber er en sjælden, men alvorlig og synstruende tilstand. Tilstanden ses næsten udelukkende hos kontaktlinsebrugere [1].

De fleste akantamøbeinfektioner i cornea diagnosticeres sent, hvilket skyldes, at tilstanden ofte minder om herpesinfektion i tidlige stadier. Følgelig går der ofte måneder, inden man bliver opmærksom på tilstanden. Det efterfølgende behandlingsforløb er vanskeligt og varer ofte i måneder til år, og patienter oplever betydelige gener i form af smerter, lysskyhed og nedsat syn.

Vi præsenterer en sygehistorie for at illustrere betydningen af en tidlig diagnose, som i dette tilfælde blev stillet på tredjedagen efter korneal infiltration med akantamøber.

#### SYGEHISTORIE

En 31-årig gravid, rask kvinde, som anvendte kontaktlinser, blev henvist fra en praktiserende øjenlæge.

Tre dage forinden havde patienten søgt øjenlæge pga. grusfornemmelse og irritation i højre øje. Ved den primære konsultation havde man mistanke om bakteriel keratitis, og der blev påbegyndt relevant salvebehandling. Da patienten kom til kontrol, observerede øjenlægen et atypisk intrastromalt element i cornea og henviste patienten til Øjenafdeling J, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus, med henblik på yderligere diagnostik.

Her fandt man ved spaltelampeundersøgelse dybt i corneas stroma et strengformet element, der radierede ud fra et centralt område med subepiteliel infiltration. Man havde mistanke om, at der kunne

være tale om fænomenet perineural inflammation, andre steder benævnt radierende neuritis (**Figur 1A**). Visus på øjet var 0,4.

Der blev foretaget konfokal mikroskopi, som viste tilstedeværelse af akantamøbecyster og tillige afslørede elementet som en fortykket intrastromal nerve (Figur 1B+C). Dette førte til mistanke om infektion med akantamøber, hvorfor der blev påbegyndt relevant behandling. Man tog desuden et epitelielt skrab til polymerasekædereaktion (PCR)-diagnostik for akantamøbespecifikt DNA, hvis tilstedeværelse efterfølgende blev påvist.

Tre måneder senere var patienten blevet symp-

#### KASUISTIK

Øjenafdeling J, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus

