

# Dansk Pædiatrisk Selskab

Danish Paediatric Society



<b>Titel:</b>	Udredning og behandling af børn med isoleret neutropeni
<b>Forfattergruppe:</b>	Henrik Hasle, Marianne Hoffmann, Mimi Kjærsgaard, Birgitte Lausen, Malgorzata Wason, Mathias Rathe, Pernille Wendtland, Tania Nicole Masmus, Marianne Olsen, Andreas Glenthøj  Hovedansvarlig: Merete Debois Kølbæk, <a href="mailto:meretedebois@hotmail.com">meretedebois@hotmail.com</a>
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Hæmatologi-Onkologi

## Klinisk retningslinje for udredning og behandling af børn med isoleret neutropeni.

### Indhold

Definitioner og nomenklatur (1) .....	2
Årsager - symptomer og objektive fund.....	3
Alloimmun neonatal neutropeni (ANN).....	3
Autoimmun neutropeni (AIN) .....	4
Primær immundefekt.....	4
Medikamina .....	5
Etnisk benign neutropeni .....	5
Medfødt neutropeni .....	5
Differentialdiagnoser .....	5
Undersøgelser.....	6
Nyfødte < 4 uger .....	6
Udredning.....	6
Flow-chart for udredning af børn < 4 uger .....	7
Udredning af børn > 4 uger med tilfældigt fundet neutropeni (13) .....	7
Flow-chart for udredning af børn > 4 uger .....	8
Behandling .....	9
Ved feberepisoder (Temperatur $\geq 38,5^\circ$ ) .....	9
Forholdsregler ved kronisk neutropeni:.....	9
Indikation for henvisning til børnehæmatologisk specialafdeling:.....	9

### Resume

Indholdet af denne retningslinje giver mulighed for at ensrette udredningen og behandlingen af børn med isoleret neutropeni. Formålet er at hjælpe med at besvare følgende spørgsmål: Skal barnet udredes? I så fald: Hvilke prøver? Hvor ofte? Hvornår skal barnet viderehenvises til specialafdeling?

Retningslinjen beskriver et udredningsprogram opdelt i aldersgrupperne: børn < 4 uger og børn > 4 uger.

Det er via flow-charts beskrevet, hvilke prøver, der skal bestilles og hvor ofte. Der redegøres kortfor de hyppigste tilstande, der kan medføre neutropeni og symptomerne herpå.

Forslag til behandling ved febrilia, forholdsregler ved kronisk neutropeni og indikationer for viderehenvisning til specialafdeling findes til sidst i dokumentet.

## Baggrund

### Definitioner og nomenklatur (1)

Neutropeni er defineret som et abnormt lavt antal cirkulerende neutrofile granulocytter i perifert blod. Referenceintervallet for absolutte neutrofil tal (ANC) er afhængig af alder og etnisk oprindelse og er vist neden for:

Alder	Referenceinterval (ANC)*
Nyfødt	1,7- 11,4 · 10 <sup>9</sup> /L
2 uger-1 år	1,0- 9,0 · 10 <sup>9</sup> /L
> 1 år	1,5- 8,5 · 10 <sup>9</sup> /L

\*Granulocytallet hos personer af afrikansk oprindelse er mellem 0,2 - 0,6 x 10<sup>9</sup>/L lavere. (1;2) Se afsnittet etnisk benign neutropeni.

Neutropenien betegnes som kronisk ved varighed over 3 måneder, og inddeles efter følgende sværhedsgrader:

Sværhedsgrad	ANC
Let	1,0-1,49 · 10 <sup>9</sup> /L
Moderat	0,5-1,0 · 10 <sup>9</sup> /L
Svær	<0,5 · 10 <sup>9</sup> /L
Agranulocytose	<0,2 · 10 <sup>9</sup> /L

Neutrofile granulocytter er en del af det medfødte immunforsvar. Neutropeni opstår ved insufficient produktion eller øget destruktion af myeloide celler i knoglemarven, ved destruktion eller øget forbrug af neutrofile granulocytter i perifere væv og blod eller kombinationer heraf.

Årsager til neutropeni kan opdeles efter medfødt eller erhvervet, se tabel 1 og 2 i appendix.

## Årsager - symptomer og objektive fund

Neutropeni kan øge risikoen for infektioner med bakterier og svampe. Modtageligheden for infektioner afhænger dog af den underliggende årsag til neutropenien, således er infektionsrisikoen

snarere relateret til den myeloide reserve i knoglemarven end det perifere granulocytaltal (2).

Ved produktionsdefekter øges risikoen for bakteriel infektion væsentligt ved neutrofilтал under  $0,5 \times 10^9/L$  og jo sværere og længerevarende neutropenien er, jo større bliver risikoen for infektioner. (1)

De hyppigste infektioner hos børn med signifikant neutropeni er: cellulitis, recidiverende luftvejsinfektioner, og sepsis. Stomatitis og gingivitis ses især ved kronisk neutropeni(2;3).

Mikroorganismer, der oftest giver infektionsproblemer hos neutropene børn er: *S. aureus*, *S. epidermidis*, Enterokokker, Streptokokker, *P. aeruginosa* og andre Gram-negative bakterier. Candida og Aspergillus er de hyppigste svampeinfektioner (1;4;5)

### Infektioner

Forbigående mild-moderat neutropeni, der som regel er helt uden klinisk betydning, skyldes oftest midlertidig marvsuppression i forbindelse med virale infektioner, som forskellige luftvejsvirus, VZV, EBV, Hepatitis, HHV6 (1).

Neutropeni opstår typisk i løbet af de første dage af infektionen og varer 3-8 dage (op til 2 uger). Såfremt der ses neutropeni ved debut af (specielt bakteriel) infektion, skal det overvejes om neutropenien kan være årsagen til infektionen.

Også svære akutte infektioner (f.eks. neonatal sepsis) (2) og en del "eksotiske" infektioner som f.eks. Salmonella og Tuberkulose kan forårsage neutropeni(6).

### Alloimmun neonatal neutropeni (ANN)

Incidens: Varierende beskrevet i litteraturen. 1/1000- 1/6000 (7;8)

Symptomer: Oftest asymptomatisk, men alvorligere infektioner er set hos 20% (7). Der kan ses sent fald af navlestumpen (> 14 dage), hvilket dog bør føre til mistanke om alvorligere neutropeni.

Patofysiologi: ANN skyldes transplacentær passage af maternelle IgG-antistoffer enten på grund af immunisering overfor "paternelle" antigener på fosterets granulocytter (svarende til Rhesus-immunisering), eller i form af autoantistoffer fra mater med autoimmun neutropeni.

Diagnostik: Undersøgelse af barnets samt forældrenes blod, er nødvendigt for at stille diagnosen. Påvisning af frie granulocytreakterende antistoffer hos mater samt krydsreaktion med specificitet mod far og barnets granulocytter verificerer diagnosen. Undersøgelserne foregår på Klinisk Immunologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Forløb: Børnene fødes med lavt neutrofilital, og der er ofte ledsagende trombocytose. Der ses spontan remission af tilstanden efter 3-6 måneder.

### **Autoimmun neutropeni (AIN)**

Incidens: 1: 10<sup>5</sup> er incidensen beskrevet i litteraturen, men formentlig underdiagnosticeret (10,11).

Symptomer: Børn med AIN præsenterer sig ofte med recidiverende relativt mildt forløbende infektioner (især i luftveje, mellemøre og hud) men kan være asymptomatiske. Sværere infektioner som f.eks. sepsis og meningitis kan dog ses.(11)

Patofysiologi: Neutropeni, der skyldes dannelse af antistoffer mod egne granulocytter. Antistofferne er rettet mod neutrofile overfladeantigener, primært FcγRIIIb (CD-16-b/CD 18) molekylet, der forekommer sent i den neutrofile differentieringsrække, hvilket måske kan forklare det ofte milde kliniske forløb. Ætiologien kendes ikke, men flere vira menes at have del i initieringen af dannelse af antistoffer, bl.a. parvovirus, hvor der menes at være krydsreaktivitet mellem virus- og

granulocyt-antigen.(12) Genetiske faktorer kan være implicerede; der er set association med f.eks. vævstype HLA-DR2.

Diagnostik: Påvisning af frie og granulocytbundne antistoffer er patognomonisk for AIN. I praksis foretages kombination af undersøgelser, hvilket i alt medfører en sensitivitet på 98 % og en specificitet på 99 %.

Undersøgelsen foregår på Klinisk Immunologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Forløb: Sygdommen opstår hyppigst i 3-24 måneders alderen, og svinder spontant igen efter 6-36 måneder, men kan vare til før skolealder Hvis neutropenien er vedvarende efter denne alder, da kontrol af autoantistoffer igen, med henblik på revurdering af diagnosen.

Behandling: De fleste børn med AIN har milde luftvejsinfektioner. Der bør gives information om risiko for infektioner og ved temperatur > 38,5 evt åben henvendelse m.h.p. klinisk vurdering og eventuel opstart af antibiotika behandling. Kun ved hyppige eller alvorlige infektioner kommer profylaktisk antibiotika eller evt. G-CSF behandling på tale.

### **Primær immundefekt**

I nogle tilfælde er produktionen af granulocyt-specifikke antistoffer led i en grundlæggende dysregulatorisk immundefekt som f.eks. CVID (common variable immunodeficiency), WAS (Wiskott Aldrich Syndrome) eller inflammatorisk reumatologisk sygdom som SLE. I disse tilfælde er infektionstilbøjeligheden og sygeligheden til dels relateret til grundsygdommen.

Reference: Retningslinjer for diagnostik og behandling af primær immundefekt (2018). Link: <https://www.infmed.dk/site/tools/download.php?UID=f59b869c34bbcb017df6065e849f7a4a095e3412>

Ved uafklaret langvarig cytopeni er der mulighed for at lave genetisk udredning – der skal henvises til

højt specialiseret afdeling.

## Medikamina

Mange medikamenter kan forårsage neutropeni og de hyppigste grupper er:

Antiepileptika, antibiotika, anti-thyroide midler, antiinflammatoriske midler, antihistamin og nogle jernchelerende præparater.

Obs! Naturmedicin og homeopatisk medicin kan være årsag til neutropeni/øget infektionstendens, dette gælder også nogle typer af fiskeolie.

Neutropenien ophører oftest få dage efter seponering af det udløsende medikament, men kan i nogle tilfælde persistere.

Årsagen til neutropenien varierer, men kan opstå også efter lang tids brug af præparatet og er ofte svær, dvs. med  $ANC < 0,5 \cdot 10^9/L$ , og kan være dosis-afhængig, hvorfor reduktion i dosis af nødvendig medicin kan være tilstrækkelig.

## Etnisk benign neutropeni

Etnisk benign neutropeni (BEN) den af de mest almindelige årsag til kronisk neutropeni hos personer fra Afrika samt personer med Mellemøstlig og Vestindisk afstamning. Prævalensen skønnes af være 25-50% blandt afrikanere, 10% blandt arabere og knap 1% blandt kaukasere.

ANC er typisk  $1-1,5 \cdot 10^9/L$  og tilstanden er ikke forbundet med øget infektionstendens.

Påvisning af BEN er ofte en klinisk diagnose ved asymptomatisk neutropeni hos en patient med etniske herkomst fra ovennævnte områder.

Paraklinisk diagnose kan stilles ved flowcytometri på klinisk immunologisk afdeling (Fy0 fænotype = fravær af Duffy antigen).

Anden årsag skal udelukkes, hvis der er øvrige symptomer eller objektive fund, så som splenomegali.  
(14)

## Medfødt neutropeni

Kongenit neutropeni og cyklisk neutropeni er hyppigt relateret til tidlig debut af svære og hyppige pyogene infektioner og recidiverende episoder med feber og stomatitis. Desuden ses svær omfalitis. Se tabel 2.

## Differentialdiagnoser

Neutropeni kan være en del af et mere generel knoglemarvssvigt, hvor der ofte ses andre hæmatologiske forandringer samt øvrige kliniske manifestationer (Se tabel 2 og DPS retningslinje: "Diagnostik af tilstande med medfødt knoglemarvssvigt").

## Undersøgelser

### Anamnese:

- Debut alder (kongenit/erhvervet)
  - Infektionsanamnese: typer, interval, varighed, intensitet, mikrobiologi
- Medicin
- Familiær anamnese med infektioner/immunsygdomme, hos neonatale:
  - Mors anamnese mht. infektioner/medicin etc.
- Etnicitet (forskellige referenceområder)

### Klinisk undersøgelse:

- Akutte/kroniske infektioner: øvre luftveje, otitis media, hud, især ved kropsåbninger (obs perianal affektion), slimhinder (gingivitis, stomatitis etc.), tænder
- Splenomegali, lymfadenopati
- Sjældent: Syndromsuspicio, se på skeletalsystemet (Fanconi/ShwachmanDiamond)
- Hår, hud, negle (dyskeratosis congenita, cartilage-hair hypoplasi)
- Trivsel (dværgvækst, malabsorption)

Feber er et kardinalsymptom, ligesom smerter i hud kan være eneste symptom på svær evt. livstruende infektion.

Klassisk inflammations/infektionssymptomer i form af rødme, hævelse og varme kan mangle da neutrofile granulocytter er del af denne proces.

## Nyfødte < 4 uger

### Udredning

Neutropeni i neonatalperioden er hyppigst en følge af, frem for en årsag til, infektion og vanlige retningslinjer for udredning og behandling herfor følges.

Såfremt der er tale om et tilfældigt eller formodet forklarligt fund sker udredningen af neutropenien ved neutrofilocytaltal  $< 1 \cdot 10^9/L$  jf. nedenstående flowchart. Såfremt der primært eller under opfølgning er yderligere infektionsproblematik, barnet virker sygt eller der er mistanke om anden underliggende sygdom (syndrom), henvises til vurdering i relevant regi.

Granulocytallet kontrolleres i forbindelse med afslutning af antibiotikabehandling. Ved fortsat

neutropeni gives information om risiko for infektion, åben indlæggelse og der aftales kontrolblodprøve efter 3 uger.

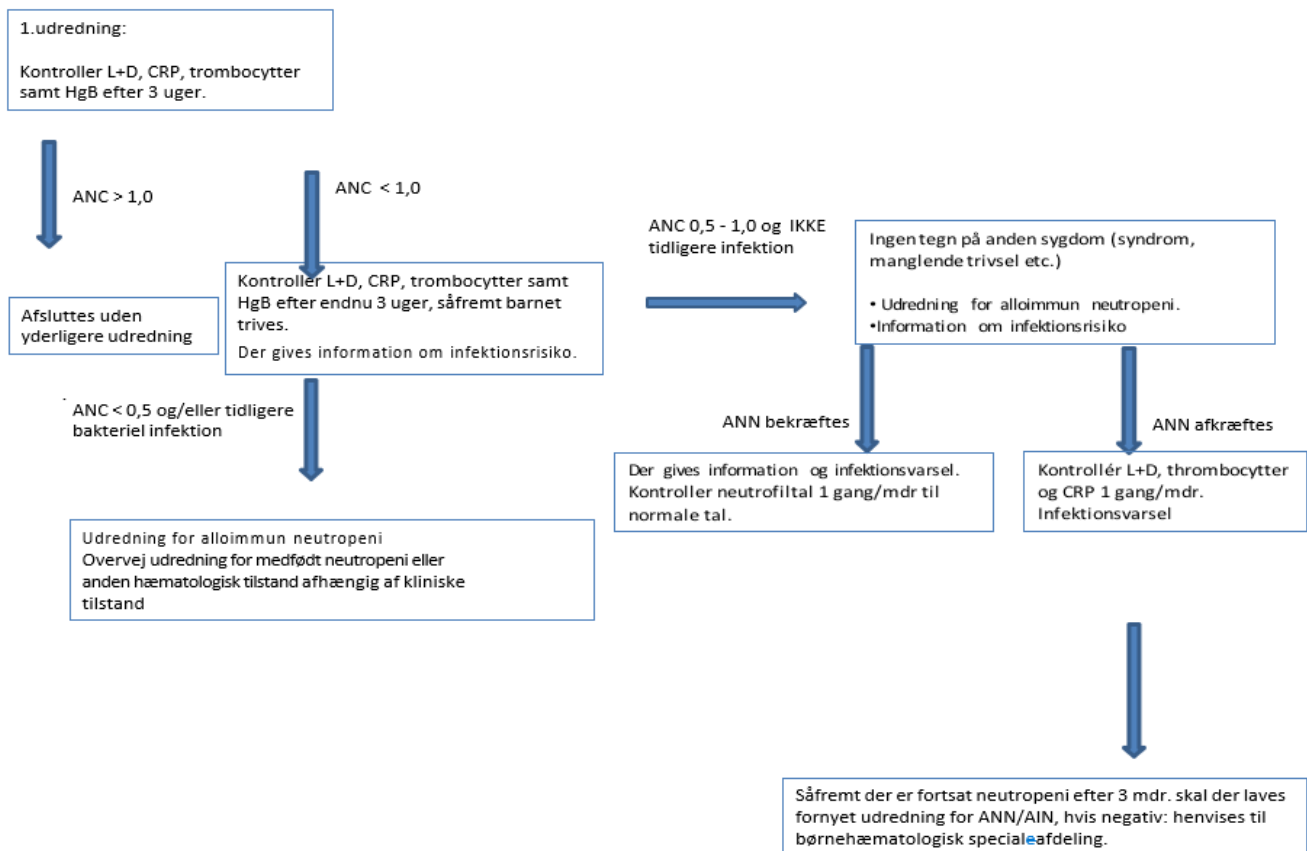
Hvis barnet ikke trives eller har andre symptomer påbegyndes udredning under indlæggelse.

Hvis barnet er i velbefindende, men neutropenien varer ved, mistænkes alloimmun neutropeni og udredning herfor påbegyndes. Der gives information om øget risiko for infektion og åben indlæggelse og hæmatologi kontrolleres ca. månedligt til neutrocyttal  $\geq 1 \cdot 10^9/L$ .

Såfremt diagnosen ikke bekræftes primært og tilstanden er vedvarende, udredes igen for allo- og autoimmun neutropeni efter 3 måneder. Ved fortsat uafklaret neutropeni efter 6-måneders alderen henvises barnet til børnehæmatologisk specialeafdeling.

Er der vedvarende (svær) neutropeni 3 uger efter endt antibiotisk behandling og svær bakteriel infektion, må medfødt neutropeni eller anden sjælden/alvorlig årsag til neutropeni mistænkes og barnet henvises til børnehæmatologisk specialeafdeling.

### Flow-chart for udredning af børn < 4 uger



**Henvissingskema-Granulocyt cellemembran-antistof** (alloimmunt og autoimmunt) fra Afsnit for Cellulær Immunologi, Klinisk Immunologisk Afdeling, Aalborg Sygehus Nord, Aalborg Universitetshospital: [Henvissingskema og laboratorievejledningen](#)

### Udredning af børn > 4 uger med tilfældigt fundet neutropeni (13)

Oftest er neutropenien forbigående, normaliseres hurtigt og er veltolereret.

Derfor behøver de færreste patienter opfølgning og udredning for deres neutropeni.

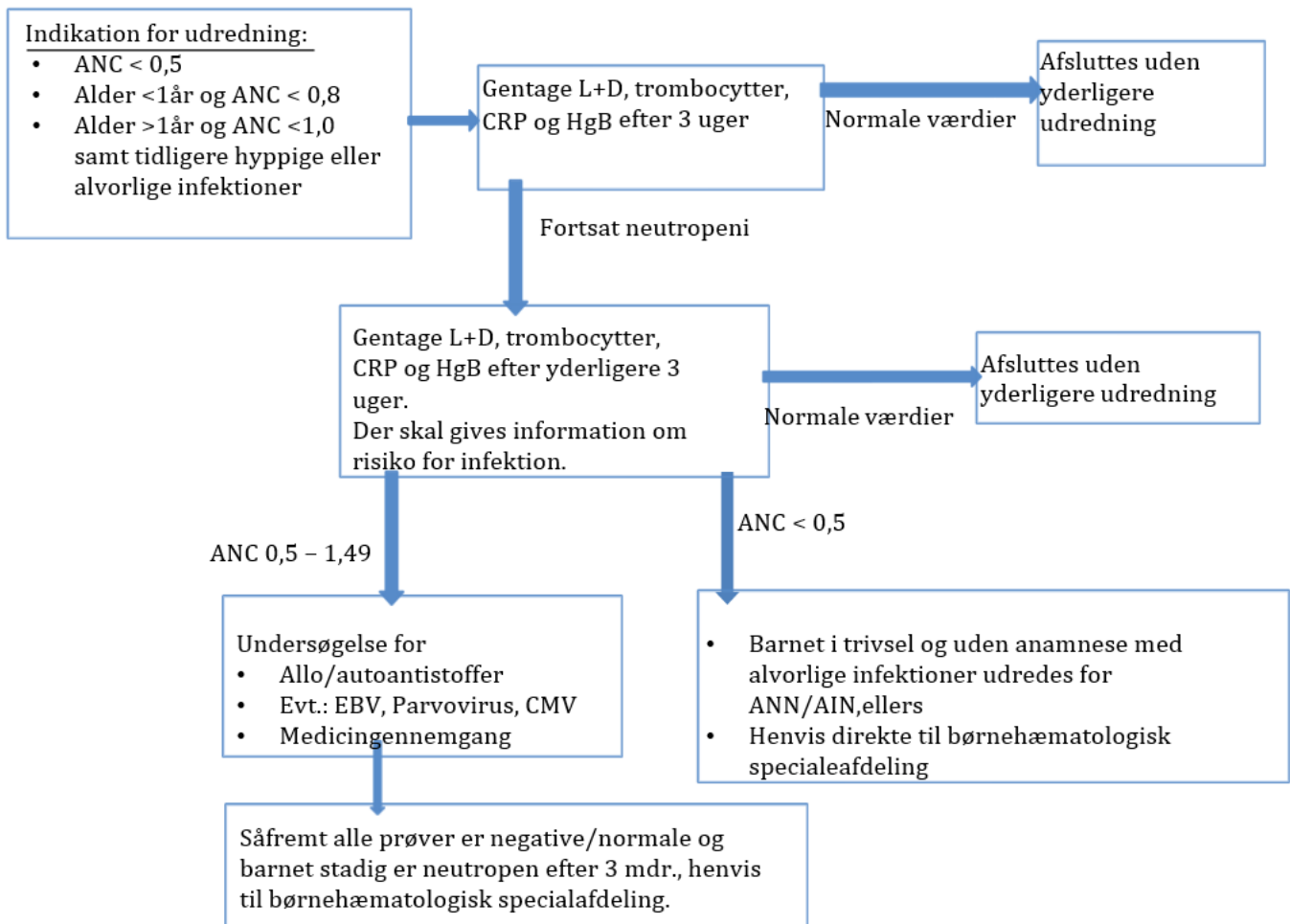
Patienter med meget lavt neutrofilantal eller hvor neutropeni er kombineret med hyppige eller alvorlige infektioner i anamnesen bør kontrolleres:

- Alle børn med  $ANC < 0,5 \cdot 10^9/L$  (ved sidste prøve inden udskrivelse)
- Alder  $< 1$  år og  $ANC < 0,8 \cdot 10^9/L$
- Alder  $> 1$  år og  $ANC < 1,0 \cdot 10^9/L$  samt tidligere hyppige eller alvorlige infektioner. Disse børn skal have kontrolleret: L+D, trombocytter, CRP og hæmoglobin efter 3 uger.

Såfremt prøverne er normale, afsluttes børnene.

Såfremt prøverne viser fortsat neutropeni, skal der gives information om øget risiko for infektion og der foretages endnu kontrol efter 3 uger.

### Flow-chart for udredning af børn $> 4$ uger



## Behandling

### Ved feberepisoder (Temperatur $\geq 38,5^\circ$ )

- Der skal altid foretages en klinisk vurdering af barnet
- Der tages altid Hgb, trombocytal, leukocytal + differential tælling, CRP og bloddyrkning inden evt. start på antibiotika.
- Podning fra sår, urindyrkning etc. hvis relevant.
- Ved upåvirket klinisk tilstand, neutrocyttal over  $1 \cdot 10^9/L$ , lav CRP og klinisk mistanke om viral infektion kan barnet observeres uden antibiotika, men med besked om genhenvendelse og opstart på antibiotika ved forværring eller manglende bedring af febertilstand.
- I øvrige tilfælde end ovenstående startes antibiotika. Hvis barnet er klinisk upåvirket kan peroral antibiotika overvejes (fx amoxicillin med clavulansyre). Hvis barnet er klinisk påvirket eller hvis infektionstypen i øvrigt kræver initial intravenøs antibiotisk behandling startes dette iht. lokal vejledning. Ved klinisk påvirkning anvendes altid initialt intravenøs antibiotika med bred dækning.
- Tidligere infektionstendens og type af infektioner samt tendens til bakterielle/alvorlige infektioner bidrager til endelige behandlingsstrategi.

### Forholdsregler ved kronisk neutropeni:

- Varsel om øget risiko for infektion og derfor henvendelse til børnemodtagelsen ved temp  $>38,5^\circ$  mhp klinisk vurdering og blodprøver.
- Der er ikke nogen baggrund for at holde barnet hjemme, så barnet må komme i institution/svømmehallen mm.
- God mund/tandhygiejne, for at reducere risiko for stomatitis/gingivitis.
- Ved isoleret neutropeni kan barnet følge det almindelige vaccinationsprogram fra Sundhedsstyrelsen, inklusive MFR.

### Indikation for henvisning til børnehæmatologisk specialafdeling:

- Ved manglende påvisning af antistoffer og fortsat svær neutropeni
- Ved kronisk neutropeni, der ikke skyldes autoimmun neutropeni eller anden kendt årsag
- Ved behov for behandling med G-CSF.
- Ved alvorlige infektioner

- Syndromsuspekterede børn / børn med andre organmanifestationer
- Indikation for knoglemarvsundersøgelse:
  - Ved mistanke om malignitet (påvirkning af  $\geq 2$  cellelinjer)

## Monitoring

Udrednings – og opfølgingsplan ses af de ovenstående flowcharts i afsnittet

## [Undersøgelser](#)

## Referencer

- (1) Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2008 Jan;29(1):12-23.
- (2) Nathan and Oski's. The Phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. *Hematology of infancy and childhood*. 7 ed. 2009. p. 1109-217.
- (3) Wan C, Yu HH, Lu MY, Lee JH, Wang LC, Lin YT, et al. Clinical manifestations and outcomes of pediatric chronic neutropenia. *J Formos Med Assoc* 2012 Apr;111(4):220-7.
- (4) Sheen JM, Kuo HC, Yu HR, Huang EY, Wu CC, Yang KD. Prolonged acquired neutropenia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Dec 15;53(7):1284-8.
- (5) Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:174-82.
- (6) Alexandropoulou O, Kossiva L, Haliotis F, Giannaki M, Tsolia M, Panagiotou IP, et al. Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow-up. *Eur J Pediatr* 2013 Jun;172(6):811-9.
- (7) Farruggia P. Immune neutropenias of infancy and childhood. *World J Pediatr*. 2016 May;12(2):142-8.
- (8) Agueda S, Rocha G, Ferreira F, Vitor B, Lima M, Guimaraes H. Neonatal alloimmune neutropenia: still a diagnostic and therapeutical challenge. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012 Oct;34(7):497-9.
- (9) Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Immune-mediated neutropenia in the neonate. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(438):98-103.
- (10) Newman et al. Autoimmune neutropenia updates: Etiology, Pathology and treatment. *Southern Medical Journal* 2017; 110(4): 300-307.
- (11) Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998 Jan 1;91(1):181-6.

- (12) Lehmann HW, von LP, Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2003 Jun;2(4):218-23.
- (13) Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato- Oncologia Pediatrica). *Pediatr Blood Cancer* 2011 Jul 15;57(1):10-7.
- (14) Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign ethnic neutropenia. *Blood Rev.* 2019 September; 37
- (15) Frater JL. How I investigate neutropenia. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(Suppl. 1):121–132.

## Interessekonflikter

Ingen



**Appendiks**

**Tabel 1 Erhvervet neutropeni**

Årsag	Patogenese	Forekomst	Aldersgruppe
<b>Infektion</b>	Viral marvssuppression	Hyppig	Alle
	Bakteriel endotoxin suppression	Mindre hyppig	
<b>Medicin</b>		Hyppig	Alle
<b>Autoimmun</b>	Primær	1:100.000 - Sandsynligvis hyppigere	3-24 mdr
	Sekundær (autoimmune tilstande/SLE)	Sjælden	(gennemsnitligt 8 mdr)
<b>Alloimmun</b>	Maternel sensibilisering	1:1000-10.000	Nyfødt-3(6) mdr.
	Maternel autoimmun neutropeni		
<b>Sekvestrering</b>	Stor milt	Sjælden	Alle
<b>Mangeltilstande</b>	B <sub>12</sub> -mangel	Sjælden	Alle
	Folat mangel		



**Tabel 2 Medfødt neutropeni – udvalg**

Tilstand	Arvegang	Patogenese	Forekomst	Øvrige fund
<b>Severe congenital (SCN)</b>	AD	ELANE (ELA2) mutationer	1/200.000- 1.000.000	ANC<0,5x10 <sup>9</sup> /L. Øget leukæmirisiko
<b>Kostmann</b>	AR	HAX1 mutationer	1/200.000-1.000.000	ANC<0,5x10 <sup>9</sup> /L. Øget leukæmirisiko
<b>Cyklisk</b>	AD	ELANE (ELA2) mutationer	0,5-1/1.000.000	21 (12-31) dages cyklus med feber
<b>Familiær benign</b>	AD	Nedsat frigivelse fra knoglemarven	Hyppig blandt Arabere, Afrikanere, Jøder	
<b>Shwachman-Diamond syndrom</b>	AR	SBDS mutationer	1/50.000	Pancreas insufficiens og dårlig trivsel. Øget leukæmirisiko
<b>Fanconi anæmi</b>	AR (sjældent XR og AD)	FANC-mutationer (22 gener)	1/1.000.000	Pancytopeni, diverse malformationer af OE, misdannelser af ansigt/nakke, organ misdannelser
<b>WHIM</b>	AD	CXCR4 chemokin receptor	Få cases	Vorter, hypogammaglobulinæmi,

		mutationer		infektioner, myelokathexi (WHIM)
<b>Chediak-Higashi syndrom</b>	AR	LYST mutationer	Sjælden	Albinisme, immundefekt
		Nedsat kemotaksi og degranulering af granulocytter		
<b>Cartilage Hair Hypoplasi</b>	AR	RMRP mutationer	Sjælden	Fint hår, dværgvækst, lymfopeni
<b>Barth syndrom</b>	XR	TAZ mutation	Sjælden	Dilateret kardiomyopati. Skeletal myopati
		Kardiolipin defekt		

---

AD: autosomal dominant, AR: autosomt recessiv, XR:X-bundet recessiv