

# Inzichten in ernstige chronische neutropenie.

## Een handboek voor patiënten en hun families

Geschreven voor de

**“Severe Chronic Neutropenia International Registry”**

2e gereviseerde editie 2017

**Cornelia Zeidler, M.D., MPH**

Severe Chronic Neutropenia International Registry  
Hannover Medical School  
Carl-Neuberg-Straße 1  
D-30623 Hannover, Germany

Eerste editie november 2000, door:

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.

1 van 65

# INHOUD

Voorwoord.....	4
Introductie.....	5
Hoe bloed wordt gemaakt.....	6
Wat is Neutropenie? .....	9
Klinische verschijnselen bij neutropenie.....	11
Oorzaken van neutropenie.....	11
De incidentie van chronische neutropenie .....	12
Achtergrondkennis erfelijkheid.....	13
Genetica bij Congenitale Neutropenie .....	14
Subtypen Ernstige Chronische Neutropenie .....	16
Ernstige Congenitale Neutropenie.....	17
Cyclische Neutropenie.....	19
Shwachman-Diamond Syndroom (SDS).....	22
Stofwisselingsziekten met neutropenie .....	23
Congenitale neutropenie bij G6PC3-mutaties .....	24
Idiopathische Neutropenia.....	24
Autoimmuun Neutropenie .....	24
Neonatale Alloimmuun neutropenia (NIN).....	26
Andere aandoeningen geassocieerd met neutropenie.....	27
Diagnostiek bij Ernstige Chronische Neutropenie .....	27
Volledig bloedbeeld.....	28
Andere bloedonderzoeken .....	28
Bepaling van auto-antistoffen.....	28
Moleculair genetisch onderzoek.....	28
Beenmergpunctie (aspiratie)/ beenmergbiopsie (botbiopt) .....	29
Beenmerg cytomorfologie .....	30
Cytogenetisch en moleculair onderzoek .....	31
Analyse van het G-CSF Receptor Gen.....	32
Aanvullend onderzoek bij patiënten met andere aandoeningen .....	32

De behandeling van de subtypen Ernstige Chronische Neutropenie.....	34
Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) .....	35
Hematopoietische Stamceltransplantatie (HSCT) .....	38
Andere behandelvormen.....	38
Supportive Care (ondersteunende behandeling).....	39
Prognose .....	40
Secundaire Leukemie .....	41
Lange termijn klinische zorg en controles bij Ernstige Chronische Neutropenie .....	42
ANC Metingen .....	43
Beenmergonderzoek .....	43
Peridontitis.....	43
Zwangerschap.....	44
Psychosociale problematiek .....	44
Patiëntenorganisaties .....	45
Severe Chronic Neutropenia International Registry.....	47
De Europese tak van de SCNIR .....	48
Patiëntenorganisaties .....	50
Woordenlijst .....	52

# **Voorwoord**

## **2e gereviseerde en vernieuwde editie**

Beste lezers,

Het wetenschappelijk onderzoek in het veld van ernstige chronische neutropenie maakt een snelle ontwikkeling door. Gedurende de laatste vijftien jaar is door grondig fundamenteel onderzoek onze kennis vele malen vermenigvuldigd.

Als gevolg daarvan was het nodig om de inhoud van de tweede editie van het handboek te reviseren en uit te breiden.

Deze aanpassingen betreffen met name de ontwikkelingen op moleculair genetisch onderzoek, de ontdekkingen van nieuwe gendefecten, maar ook klinische parameters en inzichten in lange termijn gevolgen van chronische neutropenie.

We hebben getracht om zoveel mogelijk up-to-date informatie te geven en hopen hiermee jullie vragen te kunnen beantwoorden.

Cornelia Zeidler, M. D., MPH

# Introductie

Ernstige chronische neutropenie (“severe chronic neutropenia”, SCN) staat voor een groep aandoeningen waarbij de [neutropenie](#) centraal staat maar (bijna) altijd gepaard gaat met andere klinische problemen. Er bestaat een grote variatie in de ernst van de neutropenie tussen de verschillende subtypes van chronische neutropenie en ook tussen de patiënten onderling.

Dit handboek is bedoeld om het ziektebeeld “SCN” beter te begrijpen en om de vele vragen die je mogelijk hebt ten aanzien van het ziektebeeld en de behandeling daarvan te beantwoorden. We hopen dat dit helpt om het omgaan met je ziekte of de ziekte van je kind wat te vergemakkelijken. Het handboek geeft informatie en kan de communicatie met de behandelaar ondersteunen. Het bestuderen van neutropenie (bijv. oorzaken en nieuwe behandelingen) is een continu proces, waarbij wetenschappelijk onderzoek steeds weer leidt tot nieuwe bevindingen en inzichten die belangrijk zijn voor patiënten. Om die reden is dit handboek nooit volledig up to date.

**Informatie is ook verkrijgbaar op de volgende websites, gesponsord door de Severe Chronic Neutropenia International Registry (“SCNIR” of “Registry” in dit document:**

- [www.scnir.de](http://www.scnir.de);
- [www.depts.washington.edu/registry/](http://www.depts.washington.edu/registry/)

en de ouder/patient vereniging **National Neutropenia Network (NNN)**:

- [www.neutropenianet.org/](http://www.neutropenianet.org/)

of eventueel in wetenschappelijke artikelen, beschikbaar via **Pubmed**:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

De stafleden en leden van de adviesraad van de SCNIR hebben de eerste editie van dit handboek geschreven. De SCNIR is opgericht in 1994, gesponsord door Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA. Vanaf 2000 werd het “National Institutes of Health (NIH)” de belangrijkste sponsor van de “Registry” in de VS en de Europese Unie van de “Registry” in Europa. We zijn Amgen erg dankbaar voor alle jaren die zij gesponsord hebben en voor hun steun in het algemeen.

Sinds 2000 heeft de SCNIR de projecten (studies naar oorzaken en gevolgen van chronische neutropenie en studies naar betere behandelingen) voortgezet met financiële steun van de overheid, stichtingen en particuliere schenkingen. In de VS neemt de “National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)”, onderdeel van de NIH, op dit moment het grootste deel van de financiële ondersteuning op zijn rekening. In Europa krijgt de SCNIR aanvullend (financiële) ondersteuning van stichtingen en farmaceutische bedrijven met name voor studies om het veiligheidsprofiel van biosimilars (nieuwe vergelijkbare geneesmiddelen) van *Filgrastim* te onderzoeken. Om al het werk te kunnen voorzetten is de SCNIR afhankelijk van subsidies en schenkingen en is daar erg dankbaar voor.

In dit handboek, verwijst “jij” naar jou of je kind.

Woorden en zinnen die in “*italic*” (schuingedrukt) staan genoteerd, verwijzen naar een uitleg verderop in de tekst.

## **Hoe bloed wordt gemaakt....**

Het *beenmerg* is de plek in het lichaam waar alle bloedcellen worden geproduceerd.

Het [\*beenmerg\*](#), zoals de naam al zegt, zit in de botten. Het skelet van volwassenen is samengesteld uit verschillende soorten botten. De botten van armen en benen hebben een holte aan de binnenzijde gevuld met vetweefsel, zenuwen en bloedvaten. Het merg deze botten is geel van kleur en wordt door het vetgehalte ook wel geel of “vetmerg” genoemd. Bij volwassenen is dit gele merg niet actief betrokken bij de productie van [\*bloedcellen\*](#).

Het rode, bloed-producerende merg is zit aan de binnenzijde van diverse botten, onder andere het borstbeen en het bekken. Deze botten zijn niet hol aan de binnenzijde, maar bevatten een soort sponsvormig raamwerk gemaakt van botweefsel. De ruimtes tussen het botweefsel zijn gevuld met kleine “eilandjes” van bloedvormende cellen. De medische uitdrukking voor de vorming van bloedcellen is [\*hematopoïese\*](#) ([Figuur 1](#)).

Er bestaan drie types bloedcellen:

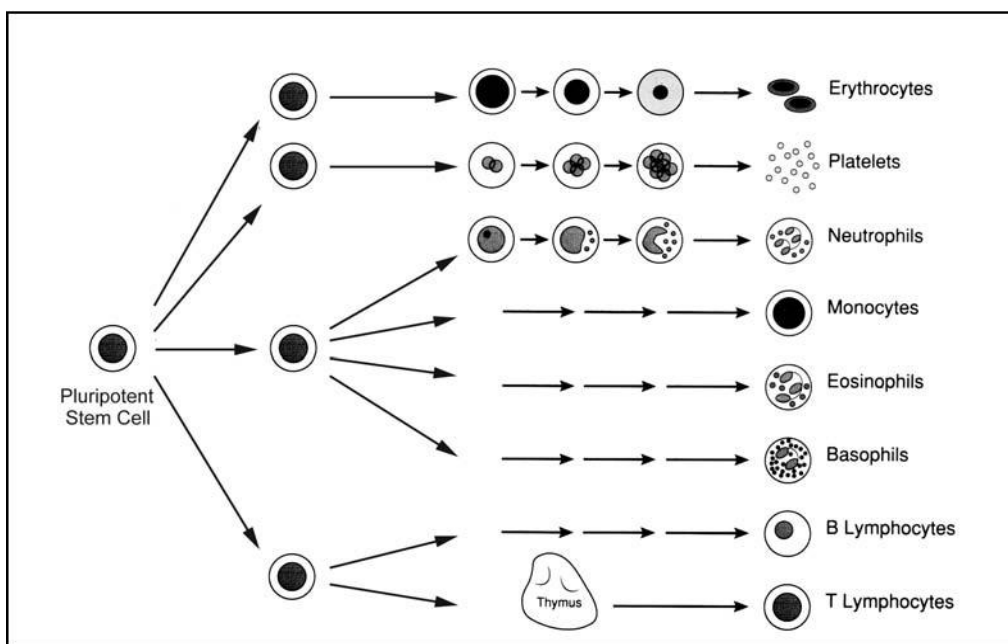
[\*Rode bloedcellen \(erythrocytes\)\*](#) vervoeren zuurstof vanaf de longen naar alle weefsels en organen in het lichaam.

De [\*Bloedplaatjes \(thrombocyten\)\*](#) zijn essentieel voor de eerste fase van de bloedstolling.

[\*Witte bloedcellen \(leukocyten\)\*](#) spelen een belangrijke rol bij de afweer tegen infecties. Er zijn drie subtypes witte bloedcellen: [\*granulocyten\*](#), [\*monocyten\*](#) en [\*lymfocyten\*](#). [\*Neutrofielen\*](#) zijn normaliter de belangrijkste vertegenwoordiger van de granulocyten.

De productie (kwantiteit) en ontwikkeling (samenstelling en kwaliteit) van bloedcellen wordt gecontroleerd vanuit het beenmerg. Iedere seconde worden ca. 3 miljoen rode bloedcellen en 120 duizend witte bloedcellen geproduceerd.

Rijpe cellen verlaten het beenmerg en gaan de bloedbaan in om hun functie te vervullen. Alle cellen ontstaan uit bloedstamcellen, ook wel hematopoïetische stamcellen genoemd (dit zijn andere stamcellen dan bijvoorbeeld embryonale stamcellen, die kunnen uitrijpen in alle celtypes en weefsels in het lichaam). Slechte een heel klein deel van de beenmergcellen en bloedcellen zijn stamcellen. Dit zijn ook de cellen die moeten worden geoogst bij een hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT), ook vaak beenmerg transplantatie (BMT) genoemd.



**Figuur 1.** Alle typen of bloedcellen zijn afkomstig van “moedercellen”, de pluripotente hematopoïetische stamcellen. Pluripotent betekent dat de cel in veel verschillende celtypes kan ontwikkelen.

Alle bloedcellen gaan uiteindelijk dood, maar de levensduur per celtype verschilt nogal. Rode bloedcellen hebben een levensduur van ongeveer 120 dagen nadat ze het beenmerg verlaten. Bloedplaatjes hebben een levensduur van een aantal dagen en neutrofiële granulocyten van slechts enkele uren.



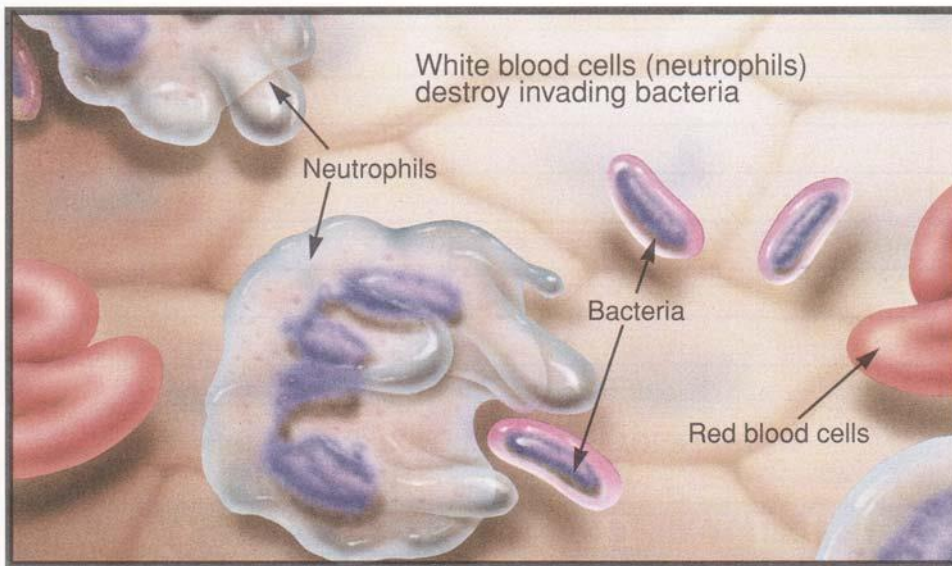
## Wat is Neutropenie?

De term neutropenie betekent een tekort aan neutrofiele granulocyten (neutrofielen). *Neutrofielen* spelen een cruciale rol bij de afweer tegen bacteriële infecties. Een tekort aan *neutrofielen* leidt dus tot een verhoogd risico op bacteriële infecties. ([Figuur 2](#)).

Om het absolute aantal neutrofielen te berekenen (“absolute neutrophil count”, ANC) moet het percentage *neutrofiele granulocyten* (% [segmentkernige neutrofielen](#) + % [staafkernige neutrofielen](#)) worden vermenigvuldigd met het totaal aantal [witte bloedcellen \(whole blood cell count, WBC\)](#), gedeeld door 100, zoals je in de formule hieronder kunt zien:

$$ANC = \frac{[\textit{segmentedneutrophils}(\%) + \textit{bandneutrophils}(\%)] \times \textit{totalWBCcount}}{100}$$

Het bloed van een gezond iemand bevat gemiddeld tussen de 1.500 en 7.000 *neutrofielen* per  $\mu\text{l}$  ( $=1.5-7.0 \times 10^9/\text{L}$ ). Bij kinderen jonger dan 6 jaar kan het neutrofiel aantal gemiddeld wat lager zijn. Er zijn ook verschillen tussen etnische groepen. Lage neutrofiel aantallen (neutropenie) zijn een veel voorkomende bevinding bij mensen (oorspronkelijk) afkomstig uit Afrika en sommige delen van het Midden Oosten. Dit wordt benigne etnische neutropenie (BEN) genoemd. Benigne betekent “goedaardig” omdat hierbij geen klinisch problemen optreden.



**Figuur 2.** Een artistieke weergave van neutrofielen die bacteriën aanvallen in de bloedbaan.

De ernst van de neutropenie wordt onderverdeeld in 3 gradaties, gebaseerd op het absolute aantal neutrofielen (ANC). Deze indeling is onafhankelijk van klinische verschijnselen:

Ernst	ANC
mild	waardes tussen 1.000-1.500/ $\mu$ l
matig ernstig	waardes tussen 500-1.000/ $\mu$ l
ernstig	waardes < 500/ $\mu$ l

Hierbij wordt vervolgens onderscheid gemaakt in de duur van de neutropenie:

- Acut (korte duur, meestal enkele dagen)
- Chronisch (duur meer dan 3 maanden)

Passègere (tijdelijke, voorbijgaande) neutropenie is een conditie waarbij de neutropenie vrij acuut ontstaat en na een periode spontaan weer verdwijnt. De term ernstige chronische neutropenie vertegenwoordigt alle vormen van ernstige neutropenie, die langer dan 3 maanden bestaat (vaak aangeboren) onafhankelijk van de onderliggende oorzaak.

## Klinische verschijnselen bij neutropenie

Het optreden van klinische verschijnselen hangt af van de ernst van de neutropenie. Hoe lager het absoluut aantal neutrofielen is, hoe groter het risico op het optreden van ernstige infecties. Dit risico neemt verder toe bij een ernstige neutropenie langer dan 3 dagen. Veel voorkomende infecties zijn (midden)oorontsteking (otitis media), keelontsteking (tonsillitis), aften en slijmvliesontsteking van de mondholte (mucositis) en huidinfecties/[abcessen](#). Longontsteking en inwendige ontstekingen/[abcessen](#) zoals bijvoorbeeld een nierabces, komen minder vaak voor. Dergelijke infecties kunnen levensbedreigend zijn, zeker als de patiënt langdurig neutropeen blijft. Om die reden is het cruciaal dat patiënten met neutropenie bij (voor)tekenen van een infectie (bijv. [koorts](#), temperatuur > 38.5°), zo snel mogelijk gezien worden door een arts en er laagdrempelig wordt gestart met een behandeling met [antibiotica](#).

## Oorzaken van neutropenie

Er zijn verschillende oorzaken van ernstige (chronische) neutropenie, te weten:

1. Behandeling met chemotherapie
2. [virus](#)infecties (bijv. cytomegalovirus, Epstein-Barr virus)

3. Medicatie en chemische stoffen (o.a. diuretica, sulfonamiden, chloramfenicol, antibiotica; chemicalien zoals benzolen of giftige planten)
4. Erfelijke vormen: aangeboren (*congenitaal*) vormen van neutropenie op basis van onderliggende genetische afwijkingen.
5. Immunologische oorzaken: bijv. op basis van *antistoffen* tegen *neutrofielen*

In een deel van de gevallen blijft de oorzaak onbekend. Dat noemen artsen “idiopathische neutropenie”.

## **De incidentie van chronische neutropenie**

Alle vormen van chronische neutropenie zijn zeldzaam. Primaire *auto-immuun* neutropenie komt met name voor op de peuterleeftijd, maar de exacte incidentie (hoe vaak komt het voor?) is onbekend. *Congenitale* neutropenie is zeer zeldzaam met een incidentie van 1-4 gevallen per 1 miljoen inwoners.

## Achtergrondkennis erfelijkheid

In menselijke cellen komen van alle genen 2 kopieën voor, ieder afkomstig van 1 *chromosoom* (1 allel per chromosoom). Bij de voortplanting wordt 1 van de 2 allelen doorgegeven aan het nageslacht. Dus een kind krijgt 1 allel van vader en 1 allel van moeder, die samen de genetische eigenschap vertegenwoordigen. Genetische afwijkingen kunnen doorgeven worden op 2 manieren: dominant en recessief.

**Autosomaal dominante overerving** is een geslachtsonafhankelijke wijze van overerving, waarbij je maar 1 defect gen nodig hebt om ziekte te veroorzaken. Meestal is de ouder die het gen heeft doorgegeven, ook aangedaan door de ziekte. Bij een zwangerschap is er sprake van 50% kans om de ziekte door te geven (de ouder heeft 1 afwijkend en 1 gezond allel). Een voorbeeld hiervan is ernstige congenitale neutropenie op basis van een defect in het gen *ELANE*.

**Autosomaal recessieve overerving**, is ook een geslachtsonafhankelijke wijze van overerving. In dit geval zijn beide ouders drager (en hebben geen ziekte) en heb je 2 defecte genen nodig om ziekte te veroorzaken. Bij een zwangerschap is er sprake van 25% kans op ziekte bij het kind (beide ouders geven het afwijkende allel door). Een voorbeeld hiervan is ernstige congenitale neutropenie op basis van een defect in het gen *HAX1*.

**X-gebonden recessieve overerving** is een geslachtsafhankelijke wijze van overerving. In dit geval zijn moeders drager van een afwijkend X-allel (en 1 gezond X-allel) maar hebben geen ziekte. Zij kunnen bij de zwangerschap de ziekte enkel doorgeven aan hun zonen, omdat jongens maar 1 X *chromosoom* hebben (XY, meisjes hebben XX).

Erfelijk ziektes worden in principe op de bovenstaande wijze doorgegeven aan het nageslacht. Een enkele keer, is er een alternatieve wijze van overerving, maar dit is extreem zeldzaam.

## Genetica bij Congenitale Neutropenie

In 1999 hebben Horwitz en Dale uit Seattle als eerste bij patiënten met congenitale neutropenie genetische afwijkingen (mutaties) beschreven in het gen *ELANE*, dat codeert voor het eiwit neutrofiel elastase. Mutaties verspreid over het gehele gen zijn gevonden bij vrijwel alle patiënten met cyclische neutropenie en bij ca. 50% van de patiënten met ernstige congenitale neutropenie (severe congenital neutropenia, SCN). Familiestudies hebben laten zien dat er zowel familiale mutaties (autosomaal dominant). *ELANE* mutaties zijn nog nooit aangetoond in families waarbij er een vermoeden was op een autosomaal recessief overervingspatroon.

Enkele jaren later hebben Klein en Welte in Hannover mutaties (autosomaal recessief) ontdekt in het *HAX1*-gen (HCLS1-associated protein X-1) bij patienten met name afkomstig uit het Midden-Oosten. Opmerkelijk zijn mutaties in *HAX1* ook aangetoond in nakomelingen van de Zweedse familie die Rolf Kostmann heeft beschreven in de allereerste rapportage van het klinisch beeld “ernstige congenitale neutropenie (“agranulocytose”) al in 1956.

Naast defecten in andere genen betrokken bij SCN, zijn vrij recent mutaties (autosomaal recessief) beschreven in het *JAGN1*-gen (Jagunal-Homolog 1) in patiënten uit Algerije (Sefardisch Joodse gemeenschap) en het Midden-Oosten.

[Tabel 1](#) geeft een overzicht van de genetische defecten bij verschillende subtypen congenitale neutropenie.

Hoewel er steeds meer bekend wordt over de verschillende genetische defecten die congenitale neutropenie kunnen veroorzaken, kunnen we bij ca. 30% van de patiënten nog steeds geen genetische afwijking vaststellen.

**Tabel 1:** Gendefecten bij congenitale neutropenie

Diagnose	Gen	recessief	dominant	Neutropenie plus
ELANE-CN	<i>ELANE</i>	-	+	Verhoogd risico op leukemie
Kostmann Syndroom	<i>HAX1</i>	+	-	Verhoogd risico op leukemie, neurologische afwijkingen, epilepsie
JAGN1-CN	<i>JAGN1</i>	+	-	Osteoporose, aangeboren hartafwijkingen, exocriene pancreas insufficiëntie
G6PC3-CN	<i>G6PC3</i>	+	-	Kleine lengte, Aangeboren afwijkingen hart en urinewegen, typische vaattekening
Congenitale Neutropenie met GFI1 Mutatie	<i>GFI1</i>	-	+	B/T lymfocytendefect
WHIM Syndroom	<i>CXCR4</i>	-	+	Myelokathexis, hypogammaglobulinemie, wratten
Shwachman Diamond Syndroom	<i>SDBS</i>	+	-	Exocriene pancreas insufficiëntie, kleine lengte, skeletafwijkingen, Anemie, Thrombocytopenie, Verhoogd risico op leukemie
Barth Syndroom	<i>TAZ1</i>	X-gebonden	-	Gedilateerde cardiomyopathie, Skeletspier myopathie, kleine lengte, 3-methylglutaconic acidurie
Neutropenie met WAS Mutatie	<i>WAS</i>	X-gebonden	-	Monocytopenie, trombocytopenie (i.t.t. geen Wiskott Aldrich syndroom)

Glycogen stapelingsziekte Type 1b	<i>SLC37A4</i>	+	-	Hepatosplenomegalie, Hypoglycemie, Lactaat acidose
Hermansky-Pudlak Syndroom	<i>AP3B1</i>	+	-	Partieel Albinisme, kleine lengte, Hypogammaglobulinemie, bloedingsneiging
Hermansky-Pudlak-like Syndroom	meerdere	+	-	Partieel Albinisme, kleine lengte, Hypogammaglobulinemie
Griscelli Syndroom	<i>RAB27A</i>	+	-	Partieel albinimse, Hemofagocytose, NK/T cel defect
Chediak-Higashi Syndroom	<i>LYST</i>	+	-	Partieel albinimse, Hemofagocytose, NK/T cel defect, bloedingsneiging, retinale afwijkingen
Hyper syndroom IgM	<i>CD40LG</i>	X-gebonden	-	IgG, IgA, IgE verlaagd
Congenitale Neutropenie met VPS45 Mutatie	<i>VPS45</i>	+	-	Nefromegalie, Splenomegalie, Osteosclerose, neurologische afwijkingen
Congenitale Neutropenie (niet geclassificeerd)	onbekend	?	?	Hoog IgG

## Subtypen Ernstige Chronische Neutropenie

Ernstige chronische neutropenie kan aangeboren zijn (*congenitale neutropenie*) of zich ontwikkelen gedurende het leven (*verworven neutropenie*). De neutropenie kan op zichzelf staan of geassocieerd zijn met andere symptomen of een onderliggende ziekte. De onderliggende genetische afwijkingen zijn reeds besproken in het hoofdstuk “*Genetica bij Congenitale Neutropenie*”.

In de onderstaande lijst staan voorbeelden van de verschillende subtypen ernstige chronische neutropenie:

- Congenitale Neutropenie

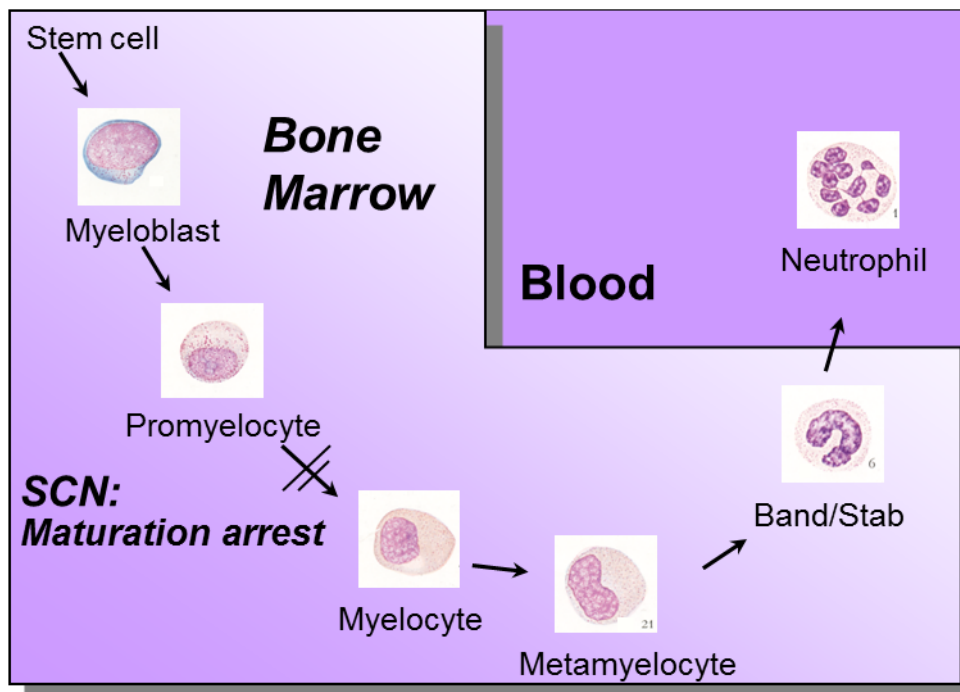


1. Ernstige *congenitale* neutropenie “Severe congenital Neutropenia” (bijv. *ELANE*-CN; *HAXI*-CN, *JAGNI*-CN), soms ook wel “Kostmann *syndroom*” genoemd.
  2. Cyclische neutropenie
  3. Shwachman-Diamond *syndroom*
  4. G6PC3 en andere genetische subtypen
- Stofwisselingsziekten geassocieerd met neutropenie
    1. Glycogeen stapelingsziekte type 1B
    2. Barth *syndroom*
  - Immunologische ziekten geassocieerd met neutropenie:
    1. [\*Myelokathexis/WHIM syndrome\*](#)
    2. Wiskott-Aldrich *syndroom*
  - Verworven neutropenie
    1. Idiopathische neutropenie
    2. *Autoimmuun* neutropenie (geïsoleerd of bij immunologische aandoening)

## Ernstige Congenitale Neutropenie

*Congenitale* Neutropenie, vaak ook [\*Kostmann syndroom\*](#) genoemd, is een zeldzame vorm van neutropenie, die zich meestal presenteert vlak na de geboorte. Het is een erfelijke aandoening, dus het kan zijn dat meerdere mensen in een familie zijn aangedaan. Desalniettemin, [\*sporadische\*](#) gevallen komen ook voor. Prenatale genetische diagnostiek kan worden toegepast bij gezinnen waar een specifieke genetische afwijking is aangetoond bij een eerder familielid. Echter, of de aanwezigheid van een genetisch defect (geassocieerd met ernstige neutropenie) een reden is om

een zwangerschap te beëindigen, is discutabel en moet zorgvuldig worden afgewogen met ondersteuning van medische experts, een ethische commissie en de betrokken familieleden.



**Figuur 3.** In gezonde personen leidt de ontwikkeling van neutrofiële granulocyten uiteindelijk tot segmentkernige neutrofielen, die vanuit het beenmerg de bloedbaan in gaan. Bij ernstige congenitale neutropenie bestaat er een rijpingsstop in de ontwikkeling van neutrofielen ter hoogte van de overgang promyelocyten → myelocyten.

*Congenitale* neutropenie is meestal ernstig van aard, waarbij er helemaal geen neutrofielen meetbaar zijn in het perifere bloed van patiënten bij diagnose. Patiënten vertonen meestal het beeld van een “rijpingsstop” ([Figuur 3](#)) in de ontwikkeling in jonge neutrofielen in het beenmerg (dit proces heet de myelopoïese/granulopoïese). Dit betekent dat er maar zelden normale rijpe neutrofielen ontstaan die in staat zijn om infecties te bestrijden.

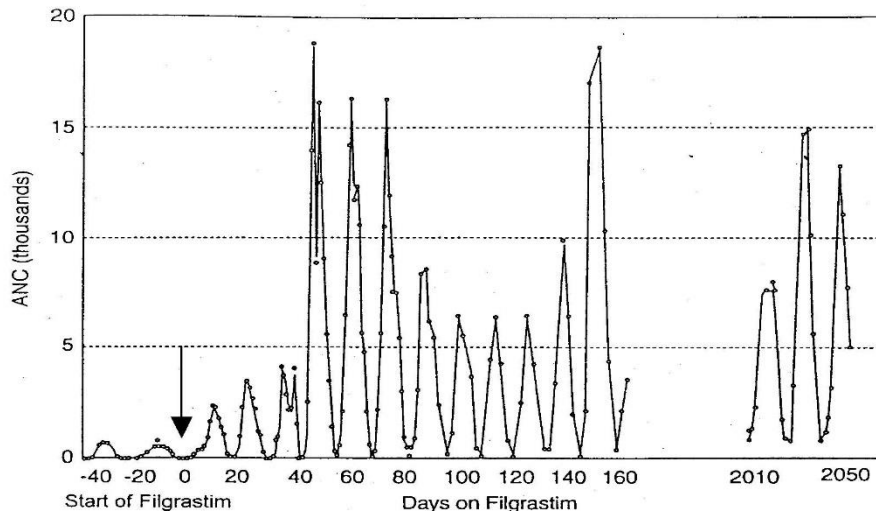
Zonder behandeling hebben patiënten met ernstige congenitale neutropenie regelmatig ernstige bacteriële infecties, zoals infecties van de navelstomp (omfalitis), bronchitis, longontsteking, huidabscessen, of middenoorontsteking, vaak al in de eerste levensmaanden.

De diagnose wordt om die reden vaak gesteld in het eerste levensjaar. Behandeling met granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF,

filgrastim, neupogen®) leidt in het merendeel van de patiënten tot herstel van neutrofiel aantallen in het perifere bloed en daarmee een sterk verbeterde bescherming tegen infecties (zie hoofdstuk [G-CSF behandeling](#)).

## Cyclische Neutropenie

Cyclische neutropenie (CyN) is een andere vorm van erfelijke neutropenie. Zoals de naam al suggereert, vertonen de neutrofielwaarden bij deze aandoening een cyclisch patroon met een typische lengte van de cyclus van 21 dagen, hoewel dit wel kan variëren tussen patiënten. Hierbij wisselt ook de duur van de neutropenie van een paar dagen tot wat langere episodes. De rest van de cyclusduur zijn de waarden normaal. ([Figuur 4](#)). Het risico op ernstige infecties hangt logischerwijs af van de duur van de neutropenie.



**Figuur 4.** De variatie in het absoluut aantal neutrofielen (ANC) bij een patient met cyclische neutropenie vertoont een typisch patroon. Onder behandeling met G-CSF (filgrastim) bestaat er nog steeds een cyclisch patroon, maar duurt de cyclus korter, waardoor het aantal neutropenie dagen afneemt.

Bij kinderen waarbij infecties en/of koorts en/of aften (ontsteking en [zweren](#) in de mondholte) frequent optreden met enkele weken interval, moet gedacht worden aan de diagnose cyclische neutropenie. Een manier om een cyclische patroon beter in beeld te krijgen is het bepalen van het absolute neutrofielaantal (ANC) 2-3x per week gedurende enkele weken (bij voorkeur 6 weken), echter dit is voor kinderen (en ouders) wel een belastend onderzoek. Bijna alle patiënten met cyclische neutropenie hebben episodes met ernstige neutropenie (ANC < 200 per  $\mu$ l) iedere 3 weken, waarbij in bijna iedere episode klinische verschijnselen optreden, maar zelden ernstige infecties ontstaan (bijv. een ernstige longontsteking of sepsis). Cyclische neutropenie is het gevolg van een cyclische productie van neutrofielen door stamcellen in het beenmerg.

In tegenstelling tot andere vormen van neutropenie, verandert bij deze aandoening het *beenmerg* tijdens de cyclus, variërend van een normale granulopoïese tot een granulopoïese met een ernstige rijpingsstop in de neutrofielproductie.

De productie van andere bloedcellen, zoals bloedplaatjes en *erythrocyten*, kan parallel ook wisselingen vertonen met een cyclisch patroon. Patiënten met een cyclische neutropenie hebben veel baat bij een behandeling met G-CSF (zie hoofdstuk "[De behandeling van verschillende subtypen van chronische neutropenie](#)"), waarbij in het algemeen een lagere dosering nodig is dan bij ernstige *congenitale* neutropenie. G-CSF-behandeling heeft niet tot gevolg dat het cyclische patroon verdwijnt, maar wel dat de cyclus korter wordt (gemiddeld 14 dagen i.p.v. gemiddeld 21 dagen). Het doel van de behandeling met G-CSF is het verkorten van de "nadir" (de periode dat de ANC < 500/ $\mu$ l is) tot minder dan 3 dagen, zodat het risico op ernstige infecties minimaal is. In 50% van de patiënten met CyN wordt een mutatie in het *ELANE* gen gevonden. In patiënten zonder mutatie is de genetisch oorzaak vooralsnog onbekend. Sommige mutaties zijn gevonden bij zowel patiënten met CyN als SCN.



## Shwachman-Diamond Syndroom (SDS)

SDS is een zeldzame, *autosomaal* recessief overervende aandoening, waarbij problemen in verschillende orgaansystemen (kunnen) optreden, inclusief hematologische afwijkingen (met name neutropenie, maar ook trombocytopenie en soms anemie), pancreasinsufficiëntie (slecht werkende alvleesklier, waardoor er problemen zijn met het verteren van vet, leidend tot vette diarree), “failure to thrive” (slecht groeien, kleine lengte), ontwikkelingsachterstand of neurologische problematiek, skeletafwijkingen en soms aangeboren afwijkingen van het hart, de nieren of een meer uitgebreide afweerstoornis. In 2003 zijn voor het eerst mutaties in het *SBDS*-gen (Shwachman-Bodian-Diamond-syndroom) beschreven als genetische oorzaak van SDS.

De klinische verschijnselen van SDS kunnen bij diagnose enorm variëren. Bij de meerderheid van de patiënten wordt de diagnose gesteld gedurende het eerste levensjaar. De diagnose SDS moet ook overwogen worden bij zuigelingen met neutropenie als er geen tekenen van pancreasinsufficiëntie (zie boven). In een deel van de patiënten ontstaat dit pas later of treden symptomen niet gelijktijdig op met het ontstaan van de neutropenie.

Als de neutropenie ernstig is (ANC langere tijd  $< 500/\mu\text{l}$ ), krijgen patiënten met SDS ook klachten van recidiverende bacteriële infecties en is er een indicatie voor profylactische behandeling met antibiotica en/of G-CSF. De meeste patiënten met SDS reageren goed op een behandeling met G-CSF (herstel van ANC en afname van infecties). Bij SDS kunnen de andere bloedcellen ook in meer of mindere mate verlaagd zijn, leidende, tot [anemie](#) en/of [thrombocytopenie](#).

Net als patiënten met ernstige congenitale neutropenie, bestaat er bij patiënten met SDS een verhoogd risico op het ontwikkelen van leukemie. Om die reden wordt het geadviseerd om eens per 1-2 jaar een beenmergpunctie te doen, inclusief genetische analyse.

## Stofwisselingsziekten met neutropenie

**Glycogeen stapelingsziekte type 1b (GSD 1b)** is een zeldzame, *autosomaal* recessief overervende [metabole](#) (stofwisselings) ziekte waarbij de omzetting van glycogeen (een opslagvorm van suiker) in glucose (suiker) gestoord is. Dit glycogeen stapelt zich op in de lever, milt en andere organen en er is een continu dreigend tekort aan glucose voor het lichaam (hypoglycemie). Patienten met GSD 1b presenteren zich met een grote lever en milt (hepatosplenomegalie), “failure to thrive” (slecht groeien), nierproblemen, hypoglycemia en recidiverende infecties. Naast de chronische neutropenie, kan er als gevolg van een sterk vergrote milt, ook [anemie](#) en [thrombocytopenie](#) optreden (de grote milt vangt deze cellen weg uit de bloedbaan). De chronische neutropenie bij patienten met GSD 1b gaat gepaard met een functiestoornis van de neutrofielen, waardoor de bescherming tegen infecties met [bacteriën](#) nog verder beperkt wordt. Behandeling met G-CSF leidt tot een stijging van de ANC en tot een verbeterde activiteit van de neutrofielen.

## **Congenitale neutropenie bij G6PC3-mutaties**

Congenitale neutropenie op basis van mutaties in het G6PC3-gene vertegenwoordigt een andere zeldzame, *autosomaal* recessieve vorm van SCN. G6PC3 staat voor glucose-6-fosfatase, catalytic subunit 3, een gen dat betrokken is bij de enzymactiviteit van glucose-6-fosfaat, maar niet zoals bij GSD 1b direct betrokken is bij regulatie van de glucosehuishouding. Naast de ernstige neutropenie, hebben patiënten een kleine lengte en/of ontwikkelingsachterstand, aangeboren afwijkingen aan hart en urinewegen, perceptief gehoorverlies en zogenaamde translucente onderhuidse venen.

## **Idiopathische Neutropenia**

De term “idiopathische neutropenie” beschrijft een restgroep van chronische neutropenie, waarbij er geen classificerende diagnose kan worden gesteld. De neutropenie kan optreden op elke leeftijd en er wordt geen genetische of functionele oorzaak gevonden. De ernst van de klinisch verschijnselen is afhankelijk van de ernst van de neutropenie. Er is grote spreiding in ANC en klinische ernst. De kleine groep patiënten met idiopathische neutropenie die G-CSF nodig hebben, reageren vaak goed op deze behandeling, maar hebben vaak relatief lang behandeling nodig.

## **Autoimmuun Neutropenie**

Met name bij kinderen die tussen de 6 maanden en 4 jaar oud zijn kan neutropenie het gevolg zijn van verhoogde afbraak van neutrofielen als reactie op neutrofiel-specifieke auto-[antistoffen](#). Dit proces, *autoimmuun*



neutropenie (AIN) genoemd, is de meest voorkomende oorzaak van neutropenie op de jonge kinderleeftijd. Het is onbekend waarom neutrofiel-specifieke auto-antistoffen worden geproduceerd, mogelijk spelen infecties voorafgaand aan AIN hier een rol in.

Hoewel de meeste kinderen met AIN een heel laag absoluut aantal neutrofielen (ANC) hebben, gaat dit in het merendeel van de patiënten niet gepaard met ernstige infecties en is behandeling met antibiotica en/of G-CSF niet noodzakelijk. Het is wel belangrijk om deze kinderen goed te blijven vervolgen. In een enkel geval wordt de diagnose per toeval gesteld, bijv. bij een routine bloedonderzoek om een andere reden.

Onafhankelijk van ANC, hebben sommige kinderen met recidiverende infecties bij AIN wel baat bij *profylactische* behandeling met antibiotica (bijv. cotrimoxazol). Bij de enkeling met AIN die wel ernstige infecties ontwikkelt, is een tijdelijke behandeling met G-CSF zinvol en effectief.

Vaccinaties, inclusief met levend-verzwakte vaccins, kunnen gewoon volgens met rijksvaccinatieprogramma worden toegediend.

Er is zijn in principe geen beperkingen voor dagelijkse activiteiten, zoals bezoek aan een kinderdagverblijf.

De prognose van AIN is in het algemeen uitstekend aangezien de *antistoffen* spontaan weer verdwijnen, meestal zo rond de tijd dat het kind naar de basisschool gaat (3-5 jaar).

*Autoimmuun* neutropenie wordt ook wel eens vastgesteld bij oudere kinderen of bij volwassenen, meestal jonge vrouwen (secondaire AIN). Bij volwassenen is spontaan herstel veel minder waarschijnlijk en is de AIN vaak onderdeel van een andere auto-immuunziekte.

De diagnose autoimmuun neutropenie kan worden gesteld door het meten van neutrofiel auto-antistoffen in het bloed, maar vaak worden deze auto-antistoffen niet gevonden. Een negatieve test sluit de diagnose dus zeker niet uit. Tevens kan bij een positieve antistofscreening, congenitale

neutropenie niet 100% worden uitgesloten. Daarom is het in sommige gevallen (bij herhaling negatieve antistoffen, veel infecties, andere afwijkingen) zinvol om een beenmergonderzoek te doen om congenitale neutropenie uit te sluiten.

## Neonatale Alloimmuun neutropenia (NIN)

Neonatale alloimmuun neutropenie is een specifieke variant van *antistof-gemedieerde* neutropenie. Gedurende de zwangerschap komen kleine hoeveelheden foetaal bloed via de placenta in de bloedbaan van de moeder terecht. Als de neutrofielen van de foetus kenmerken (afkomstig van de vader) hebben die verschillen van de kenmerken bij de moeder, kan het afweersysteem van de moeder antistoffen gaan produceren tegen de neutrofielen. Via de placenta komen deze antistoffen terecht bij de foetus, waar ze zorgen voor verhoogde afbraak van de neutrofielen. Na de geboorte, is er bij de pasgeborene sprake van een neutropenie; het bloedbeeld van de moeder is niet afwijkend.

Gezien het verhoogde risico op bacteriële infecties bij de pasgeborene, is het verstandig om tijdelijk antibiotische *profylaxe* te geven. Aangezien de antistoffen niet door het kind zelf gemaakt worden, verdwijnen ze vanzelf weer uit de bloedbaan van de pasgeborene (gemiddeld na 2-3 mnd), waarna ook de ANC normaliseert. Theoretisch zal in deel van de kinderen de diagnose NIN nooit worden gesteld omdat er geen reden is om bloed te prikken bij de pasgeborene en er geen infecties optreden.

Potentieel worden in volgende zwangerschappen opnieuw antistoffen geproduceerd en is het dus goed om de pasgeborenen te controleren middels bloedonderzoek na de geboorte ([\*volledig bloedbeeld + ANC\*](#)).

## Andere aandoeningen geassocieerd met neutropenie

Er zijn een aantal aandoeningen waarbij neutropenie optreedt in combinatie met andere klinisch verschijnselen of laboratoriumafwijkingen. Afhankelijk van de aard van het onderliggende genetische defect of de kernsymptomen van de aandoening, wijkt de behandeling af van het standaardbeleid bij “echte” SCN.

De belangrijkste aandoeningen waarbij neutropenie optreedt zijn:

- Ernstige [\*aplastische anemie\*](#)
- Fanconi anemie
- *Virus* infecties
- Post [\*chemotherapie\*](#) of radiotherapie (radioactiviteit)
- Medicatie-geïnduceerd (e.g. antibiotica, pijnstillers)

Er zijn nog een aantal andere, zeer zeldzame aandoeningen geassocieerd met neutropenie, *congenitaal* of verworven, (e.g. *myelokathexis*, hyper IgM *syndroom*, *Cohen syndroom*, in context van ernstige afweerstoornissen), die we hier even buiten beschouwing laten.

## Diagnostiek bij Ernstige Chronische Neutropenie

Als de verdenking op ernstige neutropenie bestaat (bijv. bij herhaalde infecties), dan wordt door artsen eerst een analyse gedaan van het volledige bloedbeeld + differentiatie van de leukocyten (“leukodiff”), op basis waarvan vervolgdagnostiek wordt ingezet, zoals aanvullend bloedonderzoek, genetische onderzoek en een beenmergonderzoek. De belangrijkste onderzoeken worden hieronder kort uitgelegd.

## **Volledig bloedbeeld**

Zoals al eerder genoemd, wordt in de diagnostiek bij verdenking (ernstige) neutropenie, eerst gekeken naar het volledig bloedbeeld (“complete blood counts”) om de ANC te bepalen, de andere cellijnen te beoordelen en de onderlinge verhoudingen te bekijken. Als de ANC laag is, wordt het onderzoek allereerst een (paar) keer herhaald op andere momenten ter bevestiging van de neutropenie. Bij patiënten met SCN kan de ANC iets variëren, maar is deze altijd sterk verlaagd. Als er significante variatie is in de ANC, kan o.a. worden gedacht aan cyclische neutropenie. Om deze diagnose te bevestigen kan ervoor worden gekozen om gedurende 6 weken 2-3x per week de ANC te bepalen, echter dit is wel vrij belastend voor de patiënt.

## **Andere bloedonderzoeken**

### **Bepaling van auto-antistoffen**

De arts zal ook bloed afnemen om te testen op neutrofiel specifieke auto [antistoffen](#) om de diagnose autoimmuun neutropenie uit te sluiten danwel te bevestigen (zie hoofdstuk “[Autoimmuun neutropenie](#)”). De bepaling van autoantistoffen kan alleen worden uitgevoerd in een gespecialiseerd laboratorium aangezien deze testen zeer gevoelig zijn voor technische “stoorfactoren”. Een negatieve screening sluit de diagnose autoimmuun neutropenia niet uit.

## **Moleculair genetisch onderzoek**

Indien er een sterke verdenking bestaat op een congenitale, erfelijke vorm van neutropenie, is het doen van moleculair genetisch onderzoek essentieel om een (bekend) genetische defect aan te wijzen en om neutropenie te classificeren (zie hoofdstuk “[Genetica bij neutropenie](#)”). Deze onderzoeken worden in gespecialiseerde laboratoria uitgevoerd, die gelukkig op steeds meer plaatsen beschikbaar zijn. Bij verdenking op een familiale vorm van neutropenie, is het goed om dat met de arts te bespreken, zodat dit, indien gewenst, genetisch kan worden uitgezocht en de juiste begeleiding kan plaatsvinden.

## **Beenmergpunctie (aspiratie)/ beenmergbiopsie (botbiopt)**

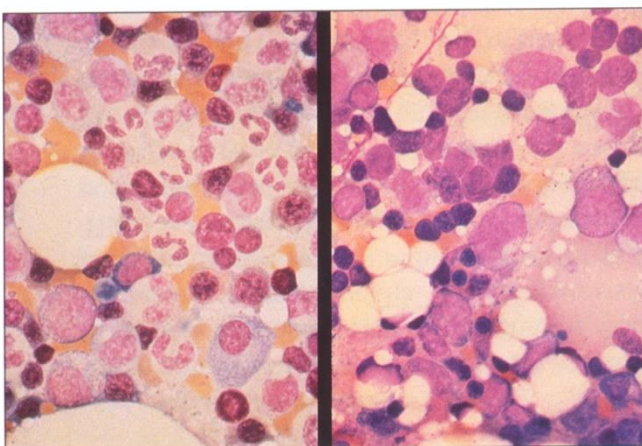
Indien de bloedonderzoeken suggereren dat er sprake is *congenitale* neutropenie, is het belangrijk om dit te bevestigen middels een beenmergonderzoek (*beenmergpunctie*) waarbij met behulp van de microscoop wordt gekeken naar de cellen in het beenmerg ([Figuur 5](#)). Een *beenmergpunctie* wordt meestal uitgevoerd door te prikken in de bekkenkam (os ilium) en soms in het borstbeen. Bij kleine zuigelingen wordt vaak geprikt in het scheenbeen (os tibia). Een beenmergpunctie vindt bij kinderen plaats onder narcose (of sedatie + lokale pijnstilling). Dit kan variëren tussen de verschillende behandelcentra, zoals de behandelend arts zal uitleggen.

Er zijn 2 manieren om het beenmerg te beoordelen. Ten eerste door het beenmerg op te zuigen (aspiratie) en uit te strijken op een microscopie glaasje. Hiermee wordt door de microscoop naar de details van de beenmergcellen gekeken (cytomorfologie). Ten tweede kan er een klein beenmergpijpje worden “geboord” (beenmergbiopsie of botbiopt) met een soort appelboortje. Dit wordt door de patholoog op een andere manier verwerkt en wordt gebruikt om de architectuur van het beenmerg beter in beeld te krijgen.

Daarnaast kan ook op het beenmergmateriaal verder genetisch onderzoek worden gedaan. Hier wordt een cytogenetische analyse op gedaan om te kijken naar nieuwe, verworven genetische afwijkingen die een voorteken zijn van het ontwikkelen van leukemie. Bij SCN wordt tevens specifiek gekeken naar verworven mutaties in de receptor voor G-CSF. Dit is een frequent voorkomende verworven genetische afwijking (bovenop de SCN mutatie) en een grote risicofactor voor het krijgen van leukemie. Als extra optie (hiervoor is toestemming nodig van de patient en/of ouders) kan materiaal worden opgestuurd naar de SCNIR voor toekomstige onderzoeksdoeleinden (zie hoofdstuk "[Registry](#)").

## Beenmerg cytomorfologie

Na kleuring van de uitstrijkjes van het beenmerg, worden de verschillende celtypen en rijpingsstadia geteld en wordt kwaliteit van de ontwikkeling gescoord (o.a. vormafwijkingen, korreling). In een enkel geval worden er leukemiecellen gezien voordat deze meetbaar zijn in het perifere bloed. Zoals al eerder besproken, wordt bij SCN bij diagnose en zonder behandeling met G-CSF het typisch beeld van een rijpingsstop gezien ([Figuur 5](#)).

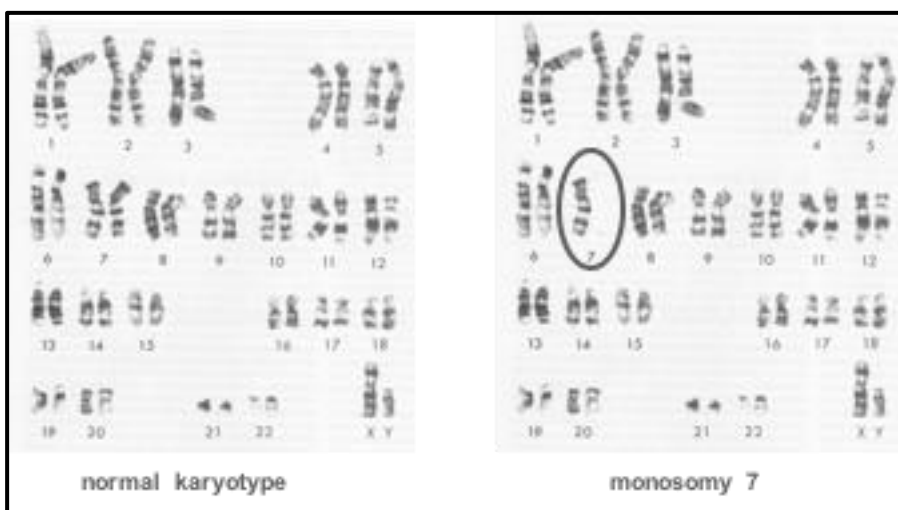


**Figuur 5.** Beenmerg aspiraats (uitstrijk) van een gezonde controle (links) waarbij alle rijpingsstadia aanwezig zijn (links) en van een patiënt met SCN met een rijpingsstop in het beenmerg (rechts).

## Cytogenetisch en moleculair onderzoek

Bij cytogenetisch onderzoek wordt primair naar het aantal en de schikking van de chromosomen in specifiek de cellen van het beenmerg gedaan. Sommige afwijkingen zijn onschuldig, maar andere veranderingen zijn een voorteken voor het ontwikkelen van leukemie.

Zoals al eerder genoemd is het belangrijk om de [cytogenetica](#) van de beenmergcellen actief te monitoren bij congenitale neutropenie (met name bij SCN en SDS) aangezien chromosomale afwijkingen soms al aanwezig zijn voordat er morfologische afwijkingen in het beenmerg zichtbaar worden. Aangezien het cruciaal is om de ontwikkeling van leukemie in een vroeg stadium te detecteren, wordt geadviseerd om jaarlijks (of in ieder geval 1x per 2 jaar) een beenmergonderzoek te doen. Bij de meerderheid van de patiënten zijn de resultaten van dit onderzoek volstrekt normaal. [Figuur 6.](#) laat 2 verschillende schikkingen van de chromosomen (karyogram); 1 normaal karyogram en 1 met cytogenetische afwijkingen.





**Figuur 6.** Iedere humane cel (behalve eicel en spermacele) bevat 2 paar van 22 chromosomen plus 2 geslachtschromosomen (vrouw XX, man XY) zoals te zien links. Het verlies van 1x chromosoom 7 is een typisch teken van preleukemische ontwikkeling van het beenmerg (rechts).

## Analyse van het G-CSF Receptor Gen

Moleculaire analyse van het *G-CSF receptor* gen geeft informatie over de structuur van deze receptor. De functie van een receptor is het binden van eiwitten die vervolgens een signaal doorgeven, in dit geval aan de binnenkant van de cel, waardoor de cel bijvoorbeeld gaat delen of uitrijpen. De *G-CSF receptor* zit op alle neutrofiele *granulocyten* (en *voorlopers*) en heeft als taak om G-CSF te binden, waardoor de cel een nieuwe taak krijgt in de ontwikkeling of uitrijping. Bij een deel van de patiënten met ernstige *congenitale* neutropenie (SCN) is deze receptor gevoelig voor genetische veranderingen, waardoor de eerste stap in de ontwikkeling van leukemie in gang wordt gezet. Deze veranderingen leiden niet direct tot klinische veranderingen (of minder effect van G-CSF) en kunnen jaren aanwezig zijn voordat er uiteindelijke leukemie ontstaat. Dus een verworven mutatie in de G-CSFR zijn is een belangrijke indicator in de follow up en behandeling van SCN en moet minimaal 1x per jaar worden bekeken naast het meer algemene beenmergonderzoek en cytogenetische analyse.

## Aanvullend onderzoek bij patiënten met andere aandoeningen

Om zeker te zijn dat een aandoening zich niet beperkt tot de neutropenie, is het belangrijk om ook actief op zoek te gaan naar problemen in andere orgaansystemen zoals bij Shwachman-Diamond syndroom (o.a. pancreas, skelet), glycogeen stapelingsziekte type 1b (o.a. lever, milt, nieren). De behandelend arts weet welke onderzoeken belangrijk zijn bij specifieke



ziektebeelden. Soms moet hiervoor een verwijzing plaatsvinden naar een ander ziekenhuis waar meer kennis en/of technische expertise is.

# De behandeling van de subtypen Ernstige Chronische Neutropenie

Het belangrijkste doel van de behandeling(en) van ernstige chronische neutropenie is het bewerkstelligen van een zo normaal mogelijk leven met betrekking tot school, hobby's, familieleven en een professionele carrière.

Het stellen van de juiste (exacte) diagnose is cruciaal voor het instellen van de juiste behandeling van ernstige neutropenie.

De behandelingen die worden toegepast bij congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie zijn:

- Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)
- *Hematopoietische stamceltransplantatie* (HSCT; ook wel *beenmerg* transplantie genoemd)
- overig:
  - andere *cytokines*
  - antibiotica
  - corticosteroiden\*
  - immuunsuppressiva\*
  - immunoglobulinen
  - vitamines
  - granulocyten transfusies

\* Deze behandelingen worden in het algemeen niet geadviseerd, behalve voor patiënten met onderliggende reumatische aandoeningen (zoals lupus/SLE), omdat er in dat geval ook andere onderdelen van het afweersysteem betrokken zijn bij het ziekteproces.

- Supportive care (ondersteunde behandeling), zie hieronder

Behandelingen die je arts voorschrijft zijn belangrijk om het risico op ernstige infecties te verlagen. Daarnaast zijn gezond eten en hygiëne (met name gebit!) belangrijk om infecties te voorkomen. Deze maatregelen hebben echter geen effect op het aantal neutrofielen.

Het is belangrijk dat arts en patiënt de verschillende behandelopties goed met elkaar bespreken. Hierbij gaat het niet alleen om de effecten van behandelingen, maar ook om de potentiële risico's en bijwerkingen.

De meeste patiënten met ernstige chronische neutropenie hebben een goede respons op de behandeling met granulocyte-colony stimulating factors (G-CSF). Om bacteriële infecties te voorkomen, kan de behandeling met *hematopoietische groeifactoren (cytokines, zoals G-CSF)* direct worden gestart als de diagnose gesteld is. Ten tijde van een actieve infectie, moet ook behandeling met antibiotica worden gestart.

## **Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)**

G-CSF is een *cytokine* dat ook door het lichaam zelf wordt gemaakt. G-CSF als behandeling is een gehumaniseerde vorm van G-CSF (door "[\*genetic engineering\*](#)") dat in activiteit en functie de natuurlijke vorm van G-CSF volledig nabootst. G-CSF wordt met onderhuidse (subcutane) injecties toegediend.

G-CSF stimuleert de productie en verhoogt de activiteit van rijpe neutrofielen zoals de antibacteriële werking ("killing"). G-CSF is werkzaam door binding aan de G-CSF-receptor (eiwit op de celmembraan) van neutrofielen en voorlopercellen van neutrofielen. Binding op de receptor leidt tot signalering in de cel, waardoor de cel gaat delen, ontwikkelen of de functie wordt verbeterd.

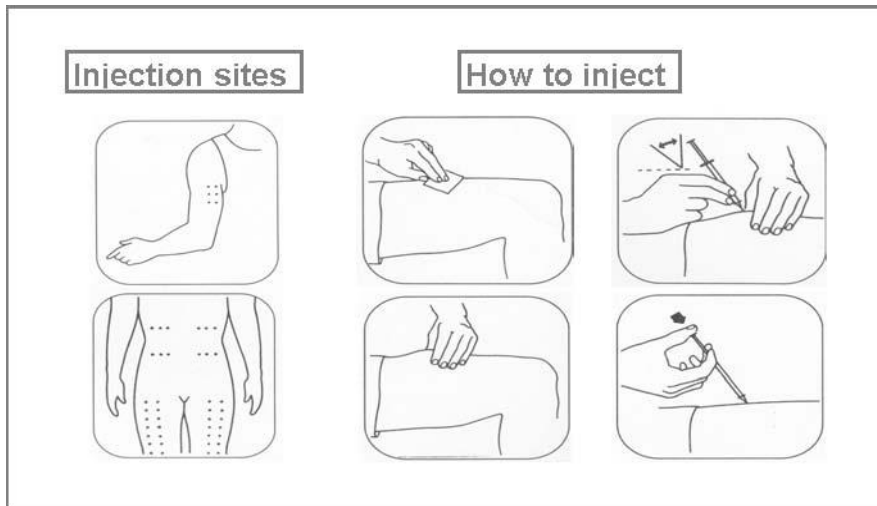
Patiënten produceren lichaamseigen G-CSF, maar hebben een grotere hoeveelheid nodig om te compenseren voor het tekort aan neutrofielen. Het wordt nog steeds niet begrepen waarom het lichaamseigen G-CSF onvoldoende is en “medicinale” G-CSF nodig is bij de behandeling van ernstige neutropenie.

De dosering en frequentie van G-CSF injecties die nodig is om het aantal neutrofielen te verhogen en te stabiliseren rond 1000 per  $\mu\text{l}$  ( $1 \times 10^9/\text{L}$ ) varieert enorm tussen patiënten. De dosis voor de meerderheid van de patiënten ligt tussen de 5-10 mcg/kg/dag (microgram per kilogram lichaamsgewicht per dag). Sommige patiënten hebben een extreem hoge dosis nodig, tot wel 100 mcg/kg/dag, of injecties meerdere keren per dag; andere patiënten hebben zeer lage doseringen nodig ( $<0.10$  mcg/kg/dag) of slechts 2-3x per week. Indien er bij deze laatste subgroep infecties optreden, dient de dosering wel zo snel mogelijk te worden opgeschroefd. De juiste dosering wordt bepaald door de behandelend arts en wordt afgestemd op de ANC.

G-CSF wordt toegediend middels *subcutane* (onderhuidse) injecties, bij voorkeur in de onderbuik, of buitenzijde van de bovenarmen of bovenbenen ([Figuur 7](#)). Het is mogelijk om G-CSF zelf toe te dienen en dit wordt in het algemeen aangemoedigd om de autonomie en gevoel van verantwoordelijkheid bij patiënten te vergroten. Het is belangrijk om de prikplekken af te wisselen om discomfort (pijn) en littekenvorming zoveel mogelijk te voorkomen. De injecties zelf zijn meestal niet pijnlijk, maar in een enkel geval kan een kortdurend stekend gevoel worden waargenomen.

De toediening van G-CSF kan tot een enorme stijging van het aantal neutrofielen leiden en is daarmee de meest effectieve behandeling van ernstige chronische neutropenie. Een deel van de patiënten die behandeld worden met G-CSF, meestal volwassenen, ervaart klachten van bot en/of spierpijn als gevolg van de injecties met G-CSF. Andere bijwerkingen

zijn vergroting van de milt ([splenomegalie](#)), een verlaagd aantal bloedplaatjes ([thrombocytopenie](#)), lokale huidreactie t.h.v de prikplek en veel zeldzamer een vaatontsteking ([vasculitis](#)), bloed en/of eiwitverlies in de urine (hematurie/proteinurie), of een verergering van een reeds bestaande huidaandoening (bijv. [psoriasis](#)).



**Figuur 7.** Toediening van G-CSF: waar en hoe?

Als een van deze of andere bijwerkingen optreedt, is het belangrijk om de arts daarvan op de hoogte te stellen. Met de laagst mogelijke dosis in dagelijkse toediening, zijn klachten van bot- en/of spierpijn meestal van tijdelijke aard.

Tenslotte is beschreven bij patiënten met ernstige *congenitale* neutropenie die G-CSF gebruiken dat er nieuwe (cyto)genetische afwijkingen in het beenmerg kunnen ontstaan die mogelijk leiden tot het [myelodysplastisch syndroom \(MDS\)](#) en/of [leukemie](#). Hoewel er geen direct oorzakelijk verband tussen G-CSF en secundaire “transformatie” lijkt te bestaan, geeft wetenschappelijk onderzoek aanwijzingen voor een associatie tussen het onderliggende genetische defect en het risico op leukemie (zie hoofdstuk “[prognose](#)”).

## Hematopoïetische Stamceltransplantatie (HSCT)

HSCT is tot op heden de enige “genezende” behandeling voor congenitale neutropenie. Indicaties voor HSCT zijn “therapiefalen” (geen of ongewenste respons op G-CSF), of het ontwikkelen van MDS en/of leukemie. Stamceltransplantatie is een zeer intensief behandeltraject waaraan bepaalde risico’s zijn verbonden. Om die reden is het geen eerste keus behandeling. Het is belangrijk dat patiënt en behandelend arts (de hoofdbehandelaar) de voordelen en risico’s zorgvuldig met elkaar bespreken.

Een HSCT-traject omvat behandeling met *chemotherapie* om het zieke beenmerg kapot te maken, waarna de stamcellen (*beenmerg*) van de donor via een intraveneuze lijn (net als bij een bloedtransfusie) kunnen worden toegediend. Gedurende de maanden hierop volgend wordt de zeer specialistische zorg voortgezet om complicaties en lange termijn gevolgen van de transplantatie te voorkomen. De donor kan een familielid zijn (broer, zus, som ouder) of een niet-verwante donor uit de internationale “donorbank”. De donor stamcellen worden uit het beenmerg verkregen (door beenmergpuncties, “oogsten” onder narcose), of uit perifeer bloed (gemobiliseerd vanuit het beenmerg en gefilterd uit het bloed). Bij kinderen wordt vrijwel altijd stamcellen uit beenmerg gebruikt. *Hematopoïetische stamcellen* kunnen ook worden verkregen vanuit ingevroren, opgeslagen (“passende”) units navelstrengbloed. *Hematopoïetische stamcellen* zijn hele specifieke cellen, die in staat zijn om de gehele bloedaanmaak en het afweersysteem weer op te bouwen.

## Andere behandelvormen

### Corticosteroiden:

Bij sommige aandoeningen leidt een behandeling met corticosteroiden (prednison) tot een toename van *neutrofielen* in het perifere bloed. Dit

effect is vooral het gevolg van mobilisatie van *neutrofielen* van het beenmerg de bloedbaan in en niet het gevolg van een toegenomen productie. Corticosteroiden kunnen een nadelig effect hebben op de activiteit (functie) van neutrofielen en andere leukocyten (zoals lymfocyten), waarmee het risico op infecties toeneemt. Tevens kunnen corticosteroiden een leukemie maskeren. Er is geen rol voor corticosteroiden bij ernstige congenitale neutropenie

### **Granulocyten transfusies:**

Granulocyten transfusies worden slechts zelden gebruikt en enkel in de context van levensbedreigende infecties. Het vervangen van *neutrofielen* in de bloedbaan middels een transfusie is om meerdere redenen niet haalbaar voor de langere termijn. Het opvangen van neutrofielen voor transfusie is ingewikkeld en kan alleen plaatsvinden in gespecialiseerde klinieken. Daarnaast hebben neutrofielen een zeer korte levensduur, waardoor ze slechts enkele uren kunnen worden bewaard.

Bij patiënten met levensbedreigende infecties kunnen donor *granulocyten*, verkregen van donoren middels stimulatie met G-CSF, worden toegepast. De levensduur van *neutrofielen* kan worden verlengd door de donor met G-CSF voor te behandelen. Een potentieel risico, zoals met alle bloedproducten, is de overdracht van virussen, zoals hepatitis.

### **Supportive Care (ondersteunende behandeling)**

Er zijn verschillende manieren om de behandeling verder te ondersteunen, te weten:

- **Mondverzorging:** dit houdt in regelmatige controle bij de tandarts, goed tandenpoetsen en bij voorkeur ook het gebruik van mondspoelen.

- Immunisatie/vaccinatie: patiënten met congenitale neutropenie hebben een verder intact immuunsysteem en kunnen dus normale *antistoffen* produceren. Het is daarom van groot belang dat alle standaard vaccinaties (volgens het Rijksvaccinatieprogramma) worden gedaan.
- Temperatuur monitoren: bij *koorts* (temperatuur > 38.5°C), of verhoging (temperatuur tussen 38.0-38.5°C) en ziek zijn, moet de patiënt zo snel mogelijk contact opnemen met een arts.
- Goede algehele hygiëne maatregelen, zoals grondig handenwassen.
- Contactnummers: Het is belangrijk om belangrijke telefoonnummers bij de hand te hebben van het behandelteam en het ziekenhuis dat het meest dichtbij is (o.a. tijdens vakanties).
- Buitenlandse reizen: voorzorgsmaatregelen moeten besproken worden met de behandelend arts (zie ook “contactnummers”). Experts op het gebied van neutropenie die samenwerken met de SCNIR in verschillende Europese landen, kunnen gevonden worden op de website ([www.severe-chronic-neutropenia.org](http://www.severe-chronic-neutropenia.org)).

## Prognose

Tegenwoordig worden patienten waarbij de diagnose ernstige *congenitale* neutropenia wordt gesteld direct ingesteld op een behandeling met G-CSF. Als gevolg van deze behandeling stijgt het aantal neutrofielen tot boven 1000/ $\mu$ l (streefwaarde) bij meer dan 90%



van de patiënten, waardoor er voldoende bescherming tegen bacteriële infecties wordt bewerkstelligd. Vandaag de dag is de levensverwachting van patiënten sterk verbeterd (in het pre-G-CSF-tijdperk werd de volwassen leeftijd vaak niet bereikt). Echter een concrete inschatting van de levensverwachting is nog niet bekend aangezien G-CSF-behandeling pas sinds eind jaren '80 wordt toegepast.

## Secundaire Leukemie

Al voordat G-CSF- behandeling beschikbaar werd, zijn er al enkele gevallen beschreven van patiënten met congenitale neutropenie die secundaire leukemie ontwikkelden. Vanwege de verkorte levensverwachting destijds kon het exacte risico op secundaire leukemie niet worden vastgesteld.

Op basis van de meest recente kennis weten we dat bij specifieke genetische subtypes (o.b.v. *ELANE* mutaties, maar ook bij andere subtypes) van congenitale neutropenie, het “lifetime” risico op leukemie meer dan 10% is. Het wordt nog steeds niet begrepen of de huidige levensverwachting wordt bepaald door het risico op leukemie en of de behandeling met G-CSF invloed heeft op dat risico (bijv. door de groei van bepaalde celklonen te stimuleren). Op basis van recente inzichten lijkt er een direct verband te bestaan tussen het risico op leukemie en ziekte-ernst (ernst van de neutropenie). Ernstige congenitale neutropenie wordt beschouwd als een pre-leukemische aandoening. Patiënten ontwikkelen meestal een acute myeloïde leukemie, maar ook acute lymfatische leukemie is beschreven

In de data-analyse van de Europese tak van de SCNIR in 2017, is bij 17 van 118 patiënten met *ELANE* mutaties (14.4%) en 6 van 48 patiënten met *HAX1* mutaties (12.5%) *leukemie* gerapporteerd. Van de 88 patiënten met Shwachman–Diamond syndrome, is bij 7 patiënten *leukemia* gerapporteerd (9%). In de andere subgroepen is het, vanwege

het kleine aantal patiënten, niet mogelijk om het exacte risico in kaart te brengen.

Het stellen van de juiste diagnose en inhoudelijke kennis over risicofactoren en lange termijn prognose is van grote invloed op het instellen van de juiste behandeling en daarmee het uiteindelijke resultaat voor de patiënt. Uitgebreide advisering kan worden verkregen via de landelijke experts op het gebied van SCN of het hoofdkantoor van de SCNIR in Hannover, Duitsland. Het screenen op risicofactoren, zoals mutaties in de G-CSF-receptor, en *RUNX1* wordt geadviseerd.

**Noot:** De genoemde risico's zijn gebaseerd op statistische gegevens en vertegenwoordigen een inschatting voor de gehele groep. Het afstemmen (screenings)onderzoek en behandeling dient te gebeuren op individuele basis (per patiënt). *Leukemie* kan ook onverwachts en plotseling ontstaan.

## **Lange termijn klinische zorg en controles bij Ernstige Chronische Neutropenie**

Zoals eerder genoemd in het hoofdstuk “behandeling van subtypen neutropenie”, is het streefdoel van de behandeling “een normaal leven leiden”. Hierbij gaat het om school, vakanties, familielevens en andere sociale activiteiten. De behandeling met G-CSF ondersteunt neutropenie patiënten bij het voortzetten van hun normale dagelijkse activiteiten door het risico op ernstige infecties (met name bij zeer lage neutrofiel aantallen) significant te verminderen.

*VBB (bloedbeeld)* bepalingen worden gebruikt om het neutrofiel aantal te kunnen monitoren. Op basis van de *ANC* kan de behandelend arts de dosering G-CSF zo nodig aanpassen.

## ANC Metingen

Als de behandeling met G-CSF wordt opgestart, zal de behandelend arts zeer nauwlettend de ANC vervolgen in met name de eerste 4-10 weken om de G-CSF met de juiste dosis en frequentie in te stellen. De SCNIR adviseert om daarna de patiënt en de ANC-waarden elke 3 maanden te controleren. Bij voorkeur wordt de bepaling gedaan ca. 18uur na toediening (bij dagelijkse toediening), of vlak voor de volgende gift. In dat geval wordt de dalwaarde (nadir) van de ANC beoordeeld.

## Beenmergonderzoek

De SCNIR adviseert om minimaal 1x/jaar een beenmergonderzoek (beenmergpunctie) te doen (inclusief cytogenetisch onderzoek) bij patiënten met *congenitale* neutropenie of patiënten die langdurige G-CSF gebruiken. Bij de overige patiënten moet de frequentie van beenmergonderzoek per patiënt worden bekeken.

## Peridontitis

Ontstekingen, aften, zwelling van de slijmvliezen in de mondholte, of tandheelkundige problematiek met vroegtijdig verlies van tanden of kiezen, traden veelvuldig op in het pre-G-CSF tijdperk. Deze klachten kunnen verklaard worden door de zeer beperkte afweer tegen bacteriën die veelvuldig aanwezig zijn in de mondholte. Echter, ook onder behandeling met G-CSF treden deze klachten nog met enige regelmaat op als gevolg van een te lage dosering of onregelmatige toediening van G-CSF.

## **Zwangerschap**

De SCNIR verzamelt data over zwangerschappen bij vrouwelijke patiënten met ernstige chronische neutropenie en bij partners van mannelijke patiënten. Deze data zijn nog redelijk beperkt aanwezig. Het is wel bekend dat het gebruik G-CSF tijdens de zwangerschap veilig is; er zijn geen rapportages over een toegenomen risico op abortus of aangeboren afwijkingen bij de pasgeborene. Om die reden wordt het ook geadviseerd aan patiënten om tijdens de zwangerschap de G-CSF te continueren om infecties te voorkomen. Aangezien G-CSF de placenta passeert, kan G-CSF tijdens de laatste fase van de zwangerschap ook een aangedane baby beschermen tegen perinatale infecties.

Het is belangrijk om nieuwe data betreffende zwangerschappen bij neutropenie patiënten te blijven verzamelen binnen de SCNIR. Daarom is het van belang om je behandelend arts van (afgebroken) zwangerschappen op de hoogte te brengen.

## **Psychosociale problematiek**

Familierelaties, school en carrière kunnen worden beïnvloed door de spanningen die worden veroorzaakt door de chronische ziekte van een familielid. Dit geldt voor alle families en patiënten met tal van chronische ziektes. In het algemeen halen kinderen met ernstige chronische neutropenie op normale wijze hun mijlpalen gedurende de kinderleeftijd, maar gaat dit gepaard met de stress van het hebben van een chronische ziekte. Indien meer orgaansystemen betrokken zijn, zoals bij Shwachman Diamond syndroom, of glycogeen stapelingsziekte type 1b, kan de ontwikkeling ook anders verlopen.

## Patiëntenorganisaties

Ernstige chronische neutropenie is een ingewikkelde diagnose. Sommige patiënten hebben levensbedreigende infecties, anderen hebben chronische recidiverende infecties en weer anderen hebben af en toe infecties. Het dagelijks leven kan behoorlijk verstoord raken als een patiënt een onvoorspelbaar beloop van de aandoening heeft. Vakanties moeten hierdoor worden uitgesteld, afgezegd of worden geheel vermeden. Een deel van de families voelt zich daardoor geïsoleerd ten opzichte van vrienden en de maatschappij. Lotgenotencontact kan dan heel zinvol zijn. Nadat de diagnose is gesteld ontstaan vaak gevoelens van ontkenning, verwarring en boosheid. Het aansluiten bij steungroepen, met behulp van familie of professionals, kan belangrijk zijn in dit proces. Hieronder staat een lijst met [“support groups”](#) voor patiënten en families wiens leven wordt beïnvloed door de neutropenie.

Ernstige chronische neutropenie – net als iedere andere chronische aandoening – kan een significante impact hebben op een familie, school, en maatschappelijke betrokkenheid.

Afhankelijk van de individuele situatie van de patiënt, wordt het dagelijks leven in meer of mindere mate beperkt. Ook het omgaan met de diagnose en de gevolgen daarvan varieert enorm tussen families. Naast zorgen voor de nabije toekomst en lange termijn, kunnen ook boosheid en afweerreacties optreden. Het is daarbij belangrijk om uit te leggen dat er om een normaal leven te kunnen leiden, een belangrijke verantwoordelijkheid bij de patiënt en/of de familie zelf ligt.

Als voorbeeld is reizen naar het buitenland goed mogelijk, mits een goede voorbereiding wordt getroffen. Het vermijden van bepaalde activiteiten is dus niet noodzakelijk. Aan de andere kant kan het prettig zijn om contact te hebben met andere patiënten of families om te praten

over de zorgen die gepaard gaan met het plannen maken en om praktische oplossingen te delen.

De prioriteit voor jonge kinderen is om omgevingsfactoren zo goed mogelijk te overzien. Het is belangrijk om al op jonge leeftijd aan te leren hoe infecties het beste voorkomen kunnen worden. Hierbij gaat het onder andere om persoonlijke hygiëne zoals handen wassen en het snel schoonmaken van wondjes (bijv. door spoelen met water). Uiteraard is het belangrijk om ook andere betrokkenen, zoals medewerkers op een kinderdagverblijf of leerkrachten op school goed te informeren.

Activiteiten op de (basis)school stimuleren de cognitieve en sociale ontwikkeling van kinderen die nodig zijn om alle mijlpalen in de ontwikkeling te bereiken. Een kind met ernstige neutropenie heeft daarbij alle “zorgverleners” (op kinderdagverblijf, school, sport etc.) nodig om goed met zijn/haar ziekte om te kunnen gaan. Op de SCNIR website ([severe-chronic-neutropenia.org](http://severe-chronic-neutropenia.org)) staat informatie die hiervoor kan worden gebruikt.

Voor schoolgaande kinderen is het belangrijk om inzichten te hebben in hun ziekte, maar tegelijkertijd de ziekte niet te beschouwen als een last of stigma. Het streven is om zo “normaal” mogelijk om te gaan hiermee. Daarnaast is het van groot belang om leerkrachten en de schoolleiding zo goed mogelijk te informeren en instrueren. De kinderen moeten zo min mogelijk worden uitgesloten van activiteiten en ook geen voorkeursbehandeling krijgen.

De puberteit is in het algemeen een lastige periode voor een adolescent. Dit geldt nog meer als je een chronische ziekte hebt, waarbij er angst ontstaat om buitengesloten te worden. Dit leidt soms tot het negeren of verwaarlozen van de aandoening (bijv. stoppen met G-CSF), waardoor er bij ernstige neutropenie potentieel grote risico's ontstaan. Een steunende en positieve houding van ouders of verzorgers is dan extra belangrijk. Zelfvertrouwen is cruciaal om uiteindelijk een chronische ziekte te

accepteren. Voor ouders is het belangrijk om signalen op te pikken en op tijd te handelen. Hierbij kan hulp worden gevraagd aan de behandelaar, leerkrachten of andere betrokkenen.

## **Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Gezien de zeer lage prevalentie van de verschillende subtypen neutropenie, kunnen inzichten in de karakteristieken en het klinische beloop enkel verkregen worden met behulp van een goede internationale registratie. De Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) is opgericht in 1994 en verzamelt sindsdien longitudinale data m.b.t. klinische verschijnselen, therapie respons, bijwerkingen van G-CSF behandeling, complicaties (zoals leukemie) stamceltransplantatie bij patiënten met *congenitale* en verworven ernstige chronische neutropenie.

De Europese tak van de SCNIR wordt geleid vanuit de medische faculteit in Hannover (Duitsland); daarnaast is er kantoor in Seattle (Universiteit Washington, USA), waar data worden verzameld van patiënten uit de VS, Canada en Australië.

Het doel van de SCNIR is om zo volledig mogelijk data te verzamelen van alle chronische neutropenie varianten wereldwijd m.b.t. klinisch beloop, behandeling en lange termijn prognose.

De (wetenschappelijke) leiding van de SCNIR ligt in handen Prof. Dr. Karl Welte (Hannover and Tübingen) and Prof. Dr. David Dale (Seattle). De data uit de SCNIR worden regelmatig geanalyseerd en jaarlijks besproken met de Adviesraad; een panel van 15 internationale experts en vertegenwoordigers van hun landelijke patientenorganisaties. Op basis van de meest recente data worden door de Adviesraad aanbevelingen gedaan voor diagnostiek en behandeling.

## De Europese tak van de SCNIR

Tot 2017, heeft de SCNIR een netwerk opgebouwd met 23 Europese partners, Israël, Turkije en Marokko. Er zijn ca. 740 patiënten geregistreerd in de SCNIR Europa ([Tabel 2](#)). De Europese netwerk wordt gecoördineerd door Dr. Cornelia Zeidler (Medische Faculteit Hannover) Elk deelnemend land heeft een inhoudelijke expert die samenwerkt met de SCNIR en lid is van het Europese SCNIR consortium. Een lijst van deze zogenaamde Local Liaison Physicians staat op de website ([severe-chronic-neutropenia.org](http://severe-chronic-neutropenia.org)).

De Europese tak van de SCNIR kan worden bereikt via:

Severe Chronic Neutropenia International Registry  
Medizinische Hochschule Hannover  
Kinderklinik

D-30625 Hannover, Germany

Tel: +49 (511) 557105

Fax: +49 (511) 557106

E-mail [info@scnir.de](mailto:info@scnir.de)

Voor overige informatie, registratieformulieren, referenties etc.  
(ook voor behandelaren): [www.severe-chronic-neutropenia.org](http://www.severe-chronic-neutropenia.org)



**Tabel 2:** Registratie van patiënten in de SCNIR per land.

Country	2017 (n=777)	2014 (n=647)	2011 (n=544)	2005 (n=403)	2000 (n=212)
Austria	26	21	18	13	*
Belarus	6	6	2	*	*
Belgium	28	28	28	25	19
Croatia	2	2	2	*	*
Czech Republic	4	4	4	3	*
Germany	324	275	215	138	69
Greece	12	12	12	10	*
Ireland	12	12	12	10	8
Israel	17	17	16	11	8
Italy	50	46	44	36	18
Luxembourg	3	3	2	2	1
Morocco	1	1	1	1	1
The Netherlands	15	14	14	13	9
Norway	19	19	19	14	*
Poland	19	6	5	4	*
Portugal	3	2	2	1	1
Russia	24	1	1	1	*
Serbia	2	2	2	2	*
Spain	21	21	20	19	16
Sweden	36	30	29	27	14
Switzerland	27	12	10	6	*
Turkey	43	37	19	5	*
UK	83	76	66	62	48

## **Patiëntenorganisaties**

Patiënten-supportgroepen kunnen patienten en families helpen om in contact te komen met andere patienten en ondersteuning bieden bij allerlei ziekte-gerelateerde issues. Contact met deze groepen kannlopen via de SCNIR of direct:

### Duitsland/Duitstalig:

Interessengemeinschaft Neutropenie e.V.

Phone: +49-5175-1233

[www.neutropenie-ev.de](http://www.neutropenie-ev.de)

Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V.

Phone: +49-2365-931406

[www.glykogenose.de](http://www.glykogenose.de)

Shwachman e.V.

Phone: +49-5132-589581

E-mail: [jane.weyer@web.de](mailto:jane.weyer@web.de)

[www.shwachman.de](http://www.shwachman.de)

### In Italië

De Shwachman Diamond Syndroom stichting

E-mail: [aiss@shwachman.it](mailto:aiss@shwachman.it)

[www.shwachman.it](http://www.shwachman.it)

### In the Netherlands

De Shwachman Diamond Syndroom stichting

E-mail: [aiss@shwachman.it](mailto:aiss@shwachman.it)

E-mail: [info@shwachman.nl](mailto:info@shwachman.nl)

[www.shwachman.nl](http://www.shwachman.nl)

In de UK

Shwachman Diamond UK

E-mail: [family\\_matters@shwachman-diamond-uk.org](mailto:family_matters@shwachman-diamond-uk.org)

In Canada

Neutropenia Support Assoc. Inc.

P.O. Box 243, 971 Corydon Ave.

Winnipeg, MB, Canada R3M 3S7

Toll Free (Canada & U.S.): +1-800-6-Neutro

[www.neutropenia.ca](http://www.neutropenia.ca)

In de VS

Severe Chronic Neutropenia International Registry

University District Building

1107 NE 45th Street, Suite 345

Seattle, WA 98105

Phone: +1-206-543-9749

Tollfree: +1-800-726-4463 (inside the U.S. only)

Fax: +1-206-543-3668

[www.depts.washington.edu/registry](http://www.depts.washington.edu/registry)

Shwachman-Diamond Syndrome Registry

[www.sdsregistry.org](http://www.sdsregistry.org)

National Neutropenia Network

[www.neutropenianet.org](http://www.neutropenianet.org)

## Woordenlijst

**Abces**, ontstekingsproces van de huid en slijmvliezen waarbij er een ophoping van pus ontstaat.

**ANC (absolute neutrophil count)**, absoluut neutrofiel aantal, optelsom van het aantal *segmentkernige* neutrofielen plus het aantal *staafkernige* neutrofielen in het perifere bloed vermenigvuldigt met het aantal leukocyten en vervolgens dit product gedeeld door 100 (= ANC / $\mu$ l). Een normale ANC is ca. 50% van het totale aantal leukocyten, variërend tussen de 1.800-7.000/ $\mu$ l

**Acute myeloïde leukemie (AML)**, een acute vorm van leukemie, een kwaadaardige ziekte van de leukocyten (“bloedkanker”); meestal voorlopers van monocyten of granulocyten.

**Anemie**, bloedarmoede, een tekort aan hemoglobine in de rode bloedcellen of een tekort het aantal rode bloedcellen (erythrocyten).

**Antibiotica**, medicatie gericht tegen bacteriën, waardoor bacteriën gedood worden of verdere verspreiding wordt voorkomen. Antibiotica werken ondersteunend bij de afweer tegen infecties door neutrofielen.

**Antistoffen**, eiwitten, geproduceerd door B-cellen (een subgroep witte bloedcellen), verantwoordelijk voor een deel van de afweer tegen infecties. *Antistoffen* richten zich normaliter tegen virussen of bacteriën, maar kunnen zich som ook keren tegen lichaamseigen cellen of weefsel

(dat noem je auto-antistoffen). Een voorbeeld hiervan zijn neutrofiel specifieke auto-antistoffen.

**Aplastische anemie**, een ernstig tekort aan alle typen bloedcellen (tot volledig) als gevolg van ernstige beenmergfalen ("stamcelfalen")

**Arthritis**, ontsteking van een gewricht.

**Autoimmuun**, afweerreactie gericht tegen lichaamseigen cellen of weefsels.

**Autosomaal**, verwijst naar manier van genetische overerving die onafhankelijk is van de geslachtschromosomen (i.t.t. X-gebonden)

**Bacteriën**, microscopisch kleine organismen die infectieziekten kunnen veroorzaken. NB: Er zijn ook bacteriën die geen ziekte veroorzaken, zoals bacteriën in de darmflora.

**Staafkernigen**, jonge neutrofielen. Onderdeel van de ANC.

**Basofielen**, een subset van granulocyten, neemt mogelijk toe na splenectomie.

**Bloedcellen**, verzamelterm voor onder andere witte bloedcellen (leukocyten), rode bloedcellen (erythrocyten) en bloedplaatjes (thrombocyten).

**Bloedbeeld (volledig bloedbeeld)**, analyse van de absolute aantallen en onderlinge verhouding van de verschillende (sub)typen bloedcellen.

**Beenmerg**, het sponsachtige materiaal centraal in de botten waar de bloedcelproductie plaatsvindt ("bloedfabriek"). Hier bevinden zich de

stamcellen, die aanzet geven tot de ontwikkeling van de verschillende cellijnen (rood, wit, plaatjes).

**(BMT)**, beenmergtransplantatie, zie “hematopoïetische stamceltransplantatie.”

**Chemotherapie**, een groep zeer krachtige medicijnen die met name effectief zijn tegen kanker, zoals leukemie.

**Chromosomen**, hierop ligt alle genetische informatie verzameld (in genen). Chromosomen bevinden zich in de celkern. Bij mensen zijn er in iedere lichaamscel (behalve eicellen en spermacellen) 2 kopieën van elk chromosoom (22x2) met daarnaast 2 geslachtschromosomen (XX of XY). Veranderingen in de chromosomen kunnen indicatoren zijn voor het ontwikkelen van (nieuwe) ziekten. Dit wordt bekeken middels cytogenetisch onderzoek.

**Congenitaal**, aangeboren

**Cutaan**, de huid betreffend.

**Cytogenetica**, een methode waarbij de chromosomen worden geteld, bekeken (bijv. zijn er breuken) en de rangschikking wordt beoordeeld.

**Cytokine**, klein eiwit betrokken bij het aansturen van met name immuuncellen.

**Leukocyten differentiatie**, analyse van de verschillende subtypen witte bloedcellen/leukocyten, zoals lymfocyten, neutrofielen, monoccyten etc.

**Erythrocyten**, rode bloedcellen (vervoeren zuurstof door het lichaam middels hemoglobine)

**Koorts**, lichaamstemperatuur boven 38.5°C.

**Filgrastim**, de internationale, niet commerciële naam voor recombinant (“nagebootst”) humaan G-CSF.

**G-CSF**, granulocyte colony-stimulating factor, een eiwit dat de productie, ontwikkeling en functie (antibacterieel) van neutrofiele granulocyten stimuleert.

**G-CSF receptor**, het eiwit aan de oppervlakte van hematopoietische voorlopercellen waar G-CSF aan bindt en vervolgens een signaal en taak doorgeeft aan de cel, zoals celdeling of uitrijping.

**Genetische modificatie (genetic engineering)**, methode waarmee een gen kan worden aangepast, vervangen of worden nagebootst in het laboratorium. Voorbeeld hiervan zijn “klonen” en gentherapie maar ook het produceren van “humaan” G-CSF voor behandeling.

**Granulocyt**, subtype leukocyten, inclusief neutrofielen, eosinofielen en basofielen. In de praktijk worden de termen granulocyt, neutrofiel, en segmentkernige wel eens door elkaar gebruikt als specifiek neutrofiele granulocyt wordt bedoeld.

**Hematopoïese**, de productie van bloedcellen, afkomstig uit stamcellen in het beenmerg.

**Hematopoïetische groeifactor**, een eiwit dat de productie, groei en ontwikkeling van bepaalde bloedcellen stimuleert (o.a. G-CSF, EPO).

**Hematopoïetische stamcellen**, bloedstamcellen, “moederzellen” van alle bloedcellen, die zeer laagfrequent voorkomen in het beenmerg (en in het bloed). Stamcellen hebben de potentie om zich te ontwikkelen in alle

subtypen bloedcellen (pluripotentie genoemd), maar niet in andere type weefsels (zoals embryonale stamcellen).

**Hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT)**, de transfer van bloedstamcellen van een gezonde donor naar een zieke ontvanger, met als doel een volledige vervanging van de bloedaanmaak (door beenmerg) en het afweersysteem van de ontvanger door gezonde donor cellen. Bloedstamcellen komen direct van het beenmerg van de donor (beenmergtransplantatie) of worden opgewerkt in het bloed van de donor.

**Hematurie**, de aanwezigheid van bloed in de urine (microscopisch of macroscopisch).

**Hepatomegalie**, een te grote lever (in vergelijking met het gemiddelde van de gezonde populatie).

**HIV**, human immunodeficiency virus.

**Incidentie**, het aantal nieuwe ziektegevallen (van een bepaalde ziekte) in een bepaalde periode.

**Kostmann syndroom**, een specifiek subtype van ernstige congenitale neutropenie, veroorzaakt door twee mutaties (autosomal recessief) in het *HAX1* gen.

**Leukemie**, een kwaadaardige aandoening (“kanker”) van de leukocyten.

**Leukocyten**, een algemene term voor alle witte bloedcellen, zoals neutrofiële granulocyten, leukocyten en lymfocyten.

**Lymfocyten**, een subgroep van leukocyten die verantwoordelijk is voor de afweer tegen virussen (T lymfocyten) en de productie van antistoffen (B lymfocyten).



**Metabool**, stofwisseling, het proces waarbij voedingsstoffen worden opgenomen, verwerkt en afgebroken in het lichaam.

**Metabole ziekten**, een groep aandoeningen waarbij een gestoorde stofwisseling/energiehuishouding de oorzaak is van klinische verschijnselen.

**Monocyten**, een subgroep van leukocyten, verantwoordelijk voor het uitschakelen en “opeten” van (delen van) geïnfecteerde cellen.

**Morfologisch**, een beschrijving van de vorm, grootte en overige uiterlijke kenmerken.

**Myelodysplastisch syndroom (MDS)**, wordt gekenmerkt door een tekort aan verschillende typen bloedcellen, afwijkende vormen en gestoorde uitrijping van bloedcellen in het beenmerg (dysplasie) en chromosomale afwijkingen in de cellen in het beenmerg. MDS kan overgaan in leukemie.

**Myelokathexis**, a very rare form of congenital neutropenia that is characterized by the inability of the neutrophils to leave the bone marrow and enter the blood.

**Neutropenie**, een tekort aan neutrofiële granulocyten in het

**Neutrofielen (neutrofiële granulocyten)**, een subgroep van leukocyten (witte bloedcellen) die het lichaam beschermen tegen infecties met bacteriën en schimmels.

**Osteopenie**, een mild afgenomen botdichtheid

**Osteoporose**, een ernstig verminderde botdichtheid met als gevolg botschade (o.a. breuken).

**Bloedplaatjes**, een subgroep van bloedcellen die verantwoordelijk zijn voor een deel van de bloedstolling (ook wel trombocyten genoemd).

**Pluripotente stamcel**, oerstamcel van de bloedproductie, ook wel hematopoietische stamcel genoemd.

**Polymorfkernige**, een neutrofiel met een meervoudig gelobde kern. De termen granulocyt, neutrofiel en polymorfkernige worden vaak doorelkaar gebruikt.

**Promyelocyten**, voorlopercellen van granulocyten in het beenmerg.

**Profylactisch**, ter voorkoming van.

**Prophylaxe**, een interventie of behandeling ter voorkoming van complicaties, zoals ernstige infecties.

**Proteinurie**, de aanwezigheid van eiwit in de urine (microscopisch of macroscopisch).

**Psoriasis**, een huidziekte gekenmerkt door ernstige schilvering van de huid.

**Reumatoïde arthritis**, een autoimmuunziekte gekenmerkt door chronische ontsteking van een of meerdere gewrichten, ook wel oligo/polyarticulaire arthritis.

**Segmentkernige neutrofielen**, volledig uitgerijpte neutrofiële granulocyten. Dit zijn de cellen die worden geteld in het absolute neutrofiel aantal in het bloed (“absolute neutrophil count” ANC).

**Splenectomie**, het chirurgisch verwijderen van de milt.

**Splenomegalie**, een te grote milt (in vergelijking met het gemiddelde van de gezonde populatie).

**Sporadische aandoening**, een nieuw ontdekte autosomaal-dominant overervende aandoening in een familie waarin deze aandoening nog niet eerder is vastgesteld. Dit is het gevolg van een nieuwe mutatie ontstaan voor de conceptie in de eicel of spermacel van 1 van de ouders.

**Stamcellen**, zeldzaam voorkomende lichaamscellen in weefsels die de potentie hebben om zichzelf te vernieuwen en ook te voorzien in de ontwikkeling van een breed scala aan gespecialiseerde celtypes (pluripotent).

**Subcutaan**, net onder de (opper)huid.

**Syndroom**, een vaste combinatie van diverse ziektekenmerken

**Thrombocyten**, een subgroep bloedcellen die verantwoordelijk is voor een deel van de bloedstolling (zie ook bloedplaatjes).

**Thrombocytopenie**, een verlaagd aantal bloedplaatjes in het bloed (< 150,000 per mm<sup>3</sup>).

**Ulceratie**, het ontstaan van “zweren”.

**Vasculitis**, ontsteking van de kleine bloedvaatjes.

**Viraal**, veroorzaakt door een virus.

**Virussen**, zeer kleine organismen, die het lichaam infecteren door zich te vermenigvuldigen in lichaamscellen en deze cellen kapot maken.

**WHIM syndroom**, een genetische aandoening die zich kenmerkt door wratten (W), hypogammaglobulinemie (H, een tekort aan antistoffen), infecties (I) en myelokathexis (neutropenie ten gevolge van het niet uitreden van neutrofielen in het bloed).

**White blood count (WBC)**, het total aantal witte bloedcellen in het bloed.

**Witte bloedcellen (leukocyten)**, een subgroep bloedcellen bestaande uit monocytten, granulocyten en lymfocyten die samen een groot deel van ons afweersysteem vormen.