

## **Cyclische neutropenie**

**Auteur: Marrie Bruin, Marije Bartels**

**Datum : juli 2019**

Cyclische neutropenie (CyN) is een uiterst zeldzame ziekte die zich kenmerkt door een cyclische variatie in het aantal circulerende granulocyten, maar ook in het aantal monocyt, eosinofiele granulocyten, lymfocyten, trombocyten en reticulocyten. Voor de kliniek is met name de periodieke ernstige neutropenie met een neutrofiel aantal  $<200/\mu\text{L}$  belangrijk. De cyclusduur is 20-22 dagen. De neutrofiel granulocyten variëren in deze periode van 0 tot ongeveer  $1400/\mu\text{L}$ .

Tijdens de nadir van de cyclus treden, soms ernstige, bacteriële infecties op en worden vaak afteuze mondlasies gezien. Vrijwel alle patiënten vertonen gingiva hyperplasie en gingivitis.

### **Pathofysiologie**

Cyclische neutropenie is eveneens het gevolg van een mutatie in *ELANE*. De beschreven *ELANE* mutaties in CyN patiënten zijn voornamelijk puntmutaties in exon 4, maar ook andere afwijkingen komen voor. Het is onduidelijk waarom bepaalde mutaties in *ELANE* leiden tot CyN en andere tot SCN. Daarbij zijn er mutaties gerapporteerd waarbij beide klinische fenotypes zijn beschreven.

### **Diagnose en differentiaal diagnose.**

Bij verdenking op een cyclische neutropenie dient gedurende 6 weken twee maal per week een leukocyten aantal en differentiatie te worden gedaan. Het leukocyten aantal varieert van  $2 \times 10^9/\text{L}$  tot  $4-5 \times 10^9/\text{L}$ . Het aantal neutrofiel granulocyten varieert van  $<200$  tot  $1400/\mu\text{L}$ . De cyclus duur is altijd tussen de 20-22 dagen. Als er sprake is van een echte cyclische neutropenie kan vervolgens m.b.v. DNA analyse de *ELANE* mutatie worden aangetoond. Differentiaal diagnostisch kan een neutropenie door autoantistoffen worden overwogen. Er is daarbij soms ook wat variatie in het aantal neutrofiel granulocyten. Hierbij ontbreekt echter het typische beeld van een cyclus van 20-22 dagen.

### **Therapie en follow-up**

Patiënten met cyclische neutropenie reageren goed op bij G-CSF. De cyclus van de neutropenie verdwijnt niet maar de cyclusduur wordt korter en de ANC kan  $> 500/\mu\text{L}$  blijven, waarmee het infectie risico sterk afneemt, evenals de incidentie van afteuze mondlasies en de gingivaproblemen. Relatief lage doseringen van  $2-3\mu\text{g}/\text{kg}$  dagelijks of om de dag zijn meestal voldoende om dit effect te bereiken.