

TITEL : Neutropenie (algemeen)**Auteur: Marrie Bruin, Marije Bartels****Datum : juli 2019****Inleiding**

Neutropenie wordt gedefinieerd als een absoluut verlaagd aantal neutrofiele granulocyten, de “absolute neutrophil count” (ANC), in het perifere bloed. ANC normaalwaarden zijn afhankelijk van ras en leeftijd. Voor Kaukasische kinderen beneden het jaar geldt een ANC ondergrens van 1000 granulocyten (staven en segmenten) per μl nog als normaal. Vanaf de leeftijd van één jaar is deze waarde 1500 neutrofielen/ μl . Bij mensen van oorspronkelijk Afrikaanse afkomst, maar ook bij bepaalde etnische subgroepen uit het Midden Oosten en Azië, ligt de ANC normaalwaarde gemiddeld 200-600 cellen/ μl lager.

Bij milde neutropenie bedraagt de ANC 1000-1500/ μl , bij matige neutropenie ligt de ANC tussen 500 en 1000/ μl en bij ernstige neutropenie beneden 500 / μl . Er is sprake van een chronische neutropenie als deze gedurende minimaal 3 maanden aaneengesloten bestaat.

De kliniek van patiënten met een chronische neutropenie kenmerkt zich door recidiverende bacteriële infecties, gingivitis en afteuze monddlaesies. Ook gist en schimmelinfecties kunnen voorkomen. De ernst van de klinische verschijnselen is gerelateerd aan de ernst en de oorzaak van de neutropenie.

Etiologie en epidemiologie

Er zijn meerdere oorzaken van neutropenie. Een belangrijk onderscheid wordt gemaakt tussen oorzaken gelegen in een gestoorde granulopoïese, of gestoorde migratie van neutrofiele granulocyten ten gevolge van een defect in de myeloïde voorlopers in het beenmerg, (intrinsieke stoornissen), en neutropenie waarbij geen structurele afwijkingen in de granulopoïese bestaan, maar waarbij er sprake is van gestoorde aanmaak tengevolge van deficiënties of toxische stoffen, versterkte apoptose, verhoogde afbraak of pooling in de milt (extrinsieke stoornissen). Tabel 1 geeft een overzicht van de belangrijkste ziektebeelden.

Tabel 1. Classificatie van Neutropenie

Neutropenie veroorzaakt door intrinsieke afwijkingen in de proliferatie en uitrijping van stamcellen en myeloïde voorlopercellen

1. Ernstige congenitale neutropenie ("severe congenital neutropenia, "SCN")
2. Cyclische neutropenie
3. Neutropenie in het kader van een congenitaal syndroom: Shwachman-Diamond syndroom, Dyskeratosis Congenita, Fanconi anemie, Cartilage Hair hypoplasie, Chediak-Higashi syndroom, Griscelli syndroom.(link hoofdstuk Beenmergfalen)
4. Neutropenie in de context van een metabole ziekte (Glycogeen stapelingsziekte type 1b, methylmalon acidurie, Barth syndroom)
5. Reticulaire dysgenese
6. Myelokathexis/WHIM syndroom

Neutropenie tengevolge van factoren buiten de myeloïde cellen

1. Auto-antistoffen tegen neutrofiële granulocyten: primaire en secundaire autoimmuun neutropenie
2. Neonatale allo-immuuniteit
3. Immuundeficiënties
4. Voedingdeficiënties
5. Reticuloendotheliale sequestratie
6. Virale infecties
7. Geneesmiddelen (inclusief cytostatica)

De incidentie van chronische neutropenie op de kinderleeftijd is niet precies bekend maar alle hierboven beschreven aandoeningen zijn zeldzaam. De meest voorkomende vorm bij kinderen is de primaire auto-immuun neutropenie (AIN). De incidentie daarvan wordt geschat op 1 op 100.000.

Klinische verschijnselen

De ernst van het klinisch beeld wordt bepaald door de ernst en de oorzaak van de neutropenie. Gingivitis, afteuze mondiaesies en bacteriële infecties zijn de meest voorkomende klinische verschijnselen en worden gezien bij alle vormen van chronische neutropenie. Neutropenie ten gevolge van een vroege uitrijpingsstoornissen in het beenmerg (severe congenital neutropenia) veroorzaakt ernstige levensbedreigende infecties in de eerste levensmaanden. Vóór de komst van G-CSF overleed het grootste deel van deze patiënten voor het eerste levensjaar. De infecties bij

primaire auto-immuun neutropenie ontstaan meestal pas na de leeftijd van 6 maanden en verlopen meestal minder ernstig. Toch kunnen ook patiënten met een AIN wel levensbedreigende infecties ontwikkelen, zodat soms behandeling met antibiotische profylaxe of G-CSF nodig is.

De belangrijkste verwekkers (Staphylococcus Aureus en gram-negatieve bacteriën) zijn afkomstig uit de eigen flora van mond, het maagdarmkanaal en de huid. De voorkeurslokalisatie van de infecties is de huid, (steenpuisten en cellulitis) en de peri-anaale regio (peri-anaal abces/fistel). Pneumonie en sepsis komen minder vaak voor en meningitis is zeldzaam. De vatbaarheid voor infecties varieert sterk binnen patiëntengroepen met eenzelfde oorzakelijke diagnose. Een zeer laat afvallende navelstreng kan het eerste symptoom zijn bij een pasgeborene met een ernstige congenitale neutropenie.

Diagnostiek

De volgorde en uitgebreidheid van de diagnostische procedure wordt bepaald door de aard en de ernst van de klinische verschijnselen (zie stroomdiagram)

-Bij een baby met neutropenie en ernstige bacteriële infecties in de eerste levensmaanden moet snel beenmergonderzoek worden verricht, in de overige gevallen wordt gestart met het vaststellen dat er een chronische neutropenie bestaat. Daartoe wordt gedurende 6-8 weken tweemaal per week het leukocyten aantal en de differentiatie bepaald. Door het bepalen van de ANC kan zo de ernst van de neutropenie worden vastgesteld en een eventuele cyclus worden aangetoond.

-In deze periode wordt tevens bloed getest op de aanwezigheid van anti-neutrofiele antistoffen. Een positieve anti-neutrofiele antistof test duidt op een immuun-gemedieerde neutropenie. Echter, de afwezigheid van auto-antistoffen sluit de diagnose zeker niet uit. De specificiteit van de antistoffen en leeftijd op het moment van presentatie zullen verder bepalen of het om een primaire of secundaire AIN gaat. Bij deze patiënten hoeft geen beenmerg onderzoek worden verricht. Wel is het zinvol om te overleggen met een kinderhematoloog of kinderimmunoloog

Bij herhaalde afwezigheid van antistoffen tegen neutrofiele granulocyten, wordt beenmergonderzoek verricht. Bestaat er een rijpingsstop op promyelocyten niveau en is het ANC lager dan $0.1-0.5 \times 10^9$ per liter dan is er sprake van SCN. Wanneer er daarentegen een verminderde uitrijping wordt gezien vanaf het niveau van metamyelocyten/staafvormige granulocyten, dan past dit beeld bij immuungemedieerde neutropenie. Een sterk verhoogde, normaal uitrijpende myeloïde reeks kan duiden op myelokathexie. Wanneer er geen duidelijke afwijkingen van de myelopoïese in het beenmerg worden aangetroffen dient aanvullend onderzoek te worden verricht, gestuurd door de overige klinische verschijnselen van de patient, die bijvoorbeeld meer in de richting van een syndroom of stofwisselingsziekte duiden.

Therapie

Voor de behandeling van neutropenie bestaan verschillende benaderingen: (1) het stimuleren van de productie van granulocyten in het beenmerg met G-CSF; (2) het terugdringen en voorkómen van bacteriële infecties door beschermende antibiotica en (3) het opheffen van het onderliggend defect door het vervangen van defecte hematopoietische stamcellen door gezonde smet behulp van een stamceltransplantatie. Het onderliggend lijden, het beloop in de tijd en de infectiedruk bepalen de therapiekeuze.

Valkuilen:

-Neutropenie kan worden veroorzaakt door een onschuldig, passagère probleem, maar kan ook de eerste uiting zijn van een ernstige aandoening. Goede follow up van een patiënt is belangrijk tot een definitieve diagnose is gesteld of de neutropenie hersteld is.

-Kinderen van onder andere Afro-Amerikaanse afkomst hebben vaak een lager neutrofielen aantal (neutrofielen tussen 1000-1500 x 10⁹/l kan fysiologisch zijn). Check altijd wel of er geen aanwijzingen zijn voor andere ziektebeelden

Website:

www.skion.nl

Referenties:

Bartels et al. Understanding chronic neutropenia: life is short. British journal of haematology 2016;172, 157-169

Parikh & Bessler. [Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes](#). Curr Opin Pediatr. 2012 Feb;24(1):23-32.

Bruin *et al.* Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. Vox Sang. 2005 Jan;88(1):52-9..