

**Patiënt C1**1 van 4

Een man van 71 jaar met een lichaamsgewicht van 73 kilo komt bij de dokter. Hij vertelt dat hij last heeft met het plassen, vaker moe en wat kortademig is bij het trappen lopen in huis.

Hij denkt aan een prostaatprobleem. Maar ook heeft hij af en toe pijn aan zijn botten en gewrichten Hij heeft het meest last van zijn rug.

De arts ziet dat hij de afgelopen tijd het ziekenhuis bezocht heeft voor een gebroken arm.

Bij het lichamelijk onderzoek van de huisarts vindt de huisarts geen afwijkingen aan hart, longen, milt en lever. De pijnlijke gewrichten zijn opgezwollen en de prostaat voelt iets vergroot.

Met dank aan Anouk, Kaatje, Esther en Lieke

*Stel een differentiaal diagnose op.*

*Welke waarden zou je van het laboratorium willen weten? (niet te weinig!)*

**Patiënt C1**2 van 4

**Laboratorium-uitslagen: *normaalwaarden***

Bloed :

* PSA 6,0 µg/l <6,5 µg/l
* BSE 80 mm na 1 uur <20 mm na 1 uur
* Hb 5,1 mmol/L 7,8 – 9,0 mmol/L
* erytrocyten 3 x 109 cellen/L 4,4 – 5,8 x 109 cellen/L
* leukocyten 2 x 109 cellen/L 3,5 – 8,5 x 109 cellen/L
* B-lymfocyten 6 % 4 – 17 %
* T-helper lymfocyten 20 % 30 – 59 %
* cytotoxische T-cellen 7 % 11 – 33 %
* IgM 5,2 gram/L 0,4 – 3,5 gram/L
* IgG 4,1 gram/L 6,9 – 16 gram/L

Plasma:

* creatinine 150 µmol/L 55 – 105 µmol/L
* ureum 5,3 mmol/L 2,7 – 7,5 mmol/L
* natrium 140 mmol/L 136 – 144 mmol/L
* kalium 4,1 mmol/L 3,6 – 4,8 mmol/L
* albumine 20 gram/L 40 µmol/L

geïoniseerd calcium in het serum wordt vastgesteld (>1,30 mmol/l).

*Als je met deze bloedwaarden een nadere differentiaal diagnose hebt opgesteld, bespreek je deze (en je keuze voor de meest waarschijnlijke diagnose) met je docent.*

*Als dit naar tevredenheid verloopt, krijg je aanvullende vragen.*



**Patiënt C1**3 van 4

**Vragen bij ziekte van Kahler / Multipel Myeloom:**

1. Welke urinetest zal deze diagnose bevestigen?
2. Wat verwacht je te zien op röntgenfoto’s van de pijnlijke plekken?
3. Welke aanvullende gegevens zal een beenmergpunctie opleveren?
4. Wat is de oorzaak van de te verwachten nierschade bij dit ziekte beeld?
5. Geef een verklaring van de symptomen van de patiënt èn van de belangrijkste afwijkende bloedwaarden.

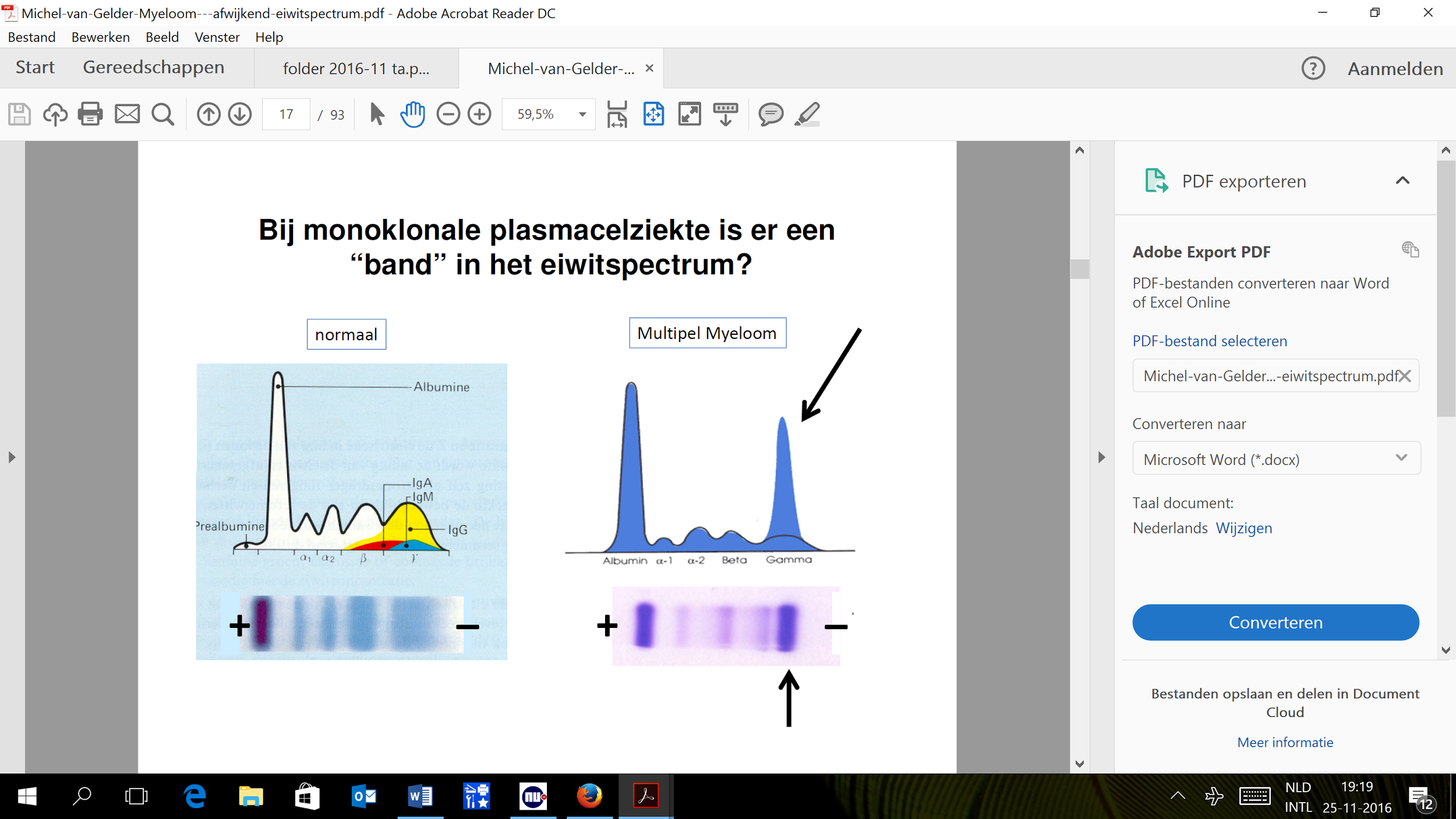
*Als je de juiste diagnose hebt gesteld en deze vragen hebt beantwoord, heeft de docent een blad met nadere uitleg. Gebruik deze informatie in je uitleg aan de rest van de klas.*

**Patiënt C1**4 van 4

**Diagnose: ziekte van Kahler / Multipel Myeloom**

* Multipel Myeloom (ziekte van Kahler) is een kwaadaardige woekering van plasmacellen in het beenmerg. Plasmacellen produceren normaal gesproken antistoffen (immunoglobulinen) tegen infecties. Bij multipel myeloom produceren de kwaadaardige plasmacellen een abnormale antistof: het M-proteïne.  
  Soms wordt het M-proteïne niet compleet aangemaakt, maar slechts een klein brokstukje ervan. De zogenoemde ‘lichte keten’. Als dit brokstukje in de urine wordt aangetroffen, wordt er gesproken van het Bence-Jones eiwit.

Iedere plasmacel ontwikkelt zich in reactie op één specifieke vreemde eiwit, en het produceert dan de immunoglobuline die specifiek gericht is tegen dit eiwit. De immunoglobulinen zijn opgebouwd uit twee zware en twee lichte proteïne (=eiwit) ketens. De zware ketens zijn verschillend van opbouw en zijn van het type IgG, IgA, IgM (en in zeer kleine hoeveelheden IgD en IgE). Een plasmacel produceert lichte ketens van óf het lambda- óf het kappa-type, dus in multipel myeloom is het m-proteïne van het lambda òf van het kappa type.



* Door de woekering van plasmacellen in het beenmerg kunnen de botten worden aangetast. Het beenmerg is immers aanwezig in de botten. De botaantasting kan bestaan uit algehele botontkalking (osteoporose), met daarbij het risico op botbreuken of wervelinzakking. Behalve diffuse botaantasting kunnen er ook plaatselijke myeloomhaarden ontstaan, die vaak met botpijn gepaard gaan of zelfs tot spontane botbreuken kunnen leiden. Meestal zijn de aantastingen zichtbaar op gewone botfoto's (X-skelet), maar soms is een MRI-scan nodig om de aantasting zichtbaar te maken.
* Bij de botaantasting kan kalk vrijkomen, wat leidt tot een verhoging van het kalkgehalte in het bloed (hypercalciëmie genoemd). Dit is een levensgevaarlijke aandoening waarbij patiënten eerst dorst hebben en te veel gaan plassen, vervolgens uitgedroogd raken, meestal met ernstige obstipatie, verward en versuft worden en nierbeschadiging ontwikkelen.
* Door de beenmergaantasting, vooral als deze ernstig is, kan een tekort aan de normale bloedelementen optreden. Daarbij kan bloedarmoede ontstaan, met tevens een tekort aan witte bloedcellen (verhoogd risico op infecties) en een tekort aan bloedplaatjes (bloedingsneiging).
* De kwaadaardige plasmacellen maken factoren die de achtergebleven normale plasmacellen onderdrukken. Daardoor ontstaat een tekort aan normale antistofproductie (hypogammaglobulinemie) met een extra sterk verhoogd risico op infecties, vooral van de luchtwegen (longontsteking, neusbijholteontsteking).
* Als het M-proteïnegehalte erg hoog is, kan er een hyperviscositeitssyndroomontstaan: een ziektebeeld veroorzaakt door een toegenomen stroperigheid van het bloed. Dit gaat meestal gepaard met sufheid, hoofdpijn, klachten van het gezichtsvermogen en kortademigheid bij inspanning
* De ziekte van Kahler is zeldzaam en wordt per jaar bij ongeveer 6 nieuwe patiënten per 100.000 inwoners in Nederland gezien. De ziekte komt niet bij kinderen voor en is typisch een aandoening van oudere volwassenen. De helft van de patiënten is ouder dan 65 jaar; de ziekte komt even vaak bij vrouwen als bij mannen voor.

*Gebruik deze informatie in je uitleg aan de rest van de klas.*

*Leg het accent op het immuunsysteem*



**Patiënt C2**1 van 4

Een 54-jarige vrouw komt bij haar huisarts. Zij heeft last van tamelijk vage klachten als koorts, moeheid, gewichtsverlies van circa 3 kg, spier- en gewrichtspijn en ‘s nachts zweten. Verder heeft ze veel last van haar bovenste luchtwegen, verstopping van de neus en verstopping van de bijholten. Klachten wijzen op griepverschijnselen.  
Voornamelijk gezonde levensstijl: rookt niet, nuttigt bijna geen alcohol.

In het verleden geen opmerkelijk klachten, ook niet binnen de familie.

Met dank aan Esmée en Marlieke

*Stel een differentiaal diagnose op.*

*Welke waarden zou je van het laboratorium willen weten?*

**Patiënt C2**2 van 4

**Laboratorium-uitslagen: *normaalwaarden***

Bloed:

* BSE 118 mm na 1 uur <30 mm/uur
* CRP 289 mg/dl 0-10 mg/dl
* kreatinine 96 μmol/L 45-80 μmol/L
* leukocyten 12,5 x 109 /L 4,5-11 x 109 /L
* ANCA Aanwezig Niet aanwezig
* Hb 5,8 mmol/L 7,5-10 mmol/L

Urine:

* Proteïnurie <30 mg.dag <300 mg/dag

*Als je met deze bloedwaarden een nadere differentiaal diagnose hebt opgesteld, bespreek je deze (en je keuze voor de meest waarschijnlijke diagnose) met je docent.*

*Als dit naar tevredenheid verloopt, krijg je aanvullende vragen.*



**Patiënt C2**3 van 4

**Vragen bij ziekte van Wegener / Granulomatose met PolyAngiitis (GPA)**

1. Wat verwacht je van aanvullend bacteriologisch onderzoek?
2. Waaruit bestaat het ‘bezinksel’ dat gemeten wordt bij de BSE bepaling?
3. Hoe kunnen ANCA’s een probleem vormen?
4. GPA is een Primaire Systemische Vasculitis. Verklaar de drie delen van de naam.
5. Wat is het verschil tussen necrose en apoptose?
6. Er is sprake van leukocytose, met name monocytose en granulocytose. Welke rol spelen de monocyten en de granulocyten bij GPA?

*Als je de juiste diagnose hebt gesteld en deze vragen hebt beantwoord, heeft de docent een blad met nadere uitleg. Gebruik deze informatie in je uitleg aan de rest van de klas.*

**Patiënt C2**4 van 4

**Diagnose: ziekte van Wegener / Granulomatose met PolyAngiitis (GPA)**

*In verband met het dubieuze oorlogsverleden van dr. Wegener (de ontdekker van de ziekte) wordt de ziekte bij voorkeur Granulomatose met PolyAngiitis (GPA) genoemd.*

GPA is een vorm van vasculitis in de kleine arterie, arteriole, capillaire, venule en de vene. De kleine bloedvaten vertonen een ontstekingsreactie die zich kunnen manifesteren in verschillende organen. Met name de longen, sinussen, nieren, huid, ogen, gewrichten, zenuwstelsel, de maag en de darmen worden vaak getroffen door ontstekingen. Hiermee is het een vorm van systeemvasculitis. De ontstekingen die optreden in de binnenwanden van de bloedvaten leiden tot necrose van weefsel in die organen.

De ziekte wordt vaak in het begin niet herkend, omdat het in elk van de organen kan beginnen, zonder dat andere organen meedoen. Bij deze patiënt zijn er karakteristieke ophopingen van granulomen (ontstekingscellen) in de neus opgetreden.

GPA is een ernstige, chronische ziekte die niet te genezen is en onbehandeld fataal zal zijn. GPA is niet erfelijk en niet besmettelijk. De oorzaak van GPA is onbekend.

De ziekte komt voor bij alle leeftijden (voornamelijk tussen 40 en 60), bij mannen én vrouwen (mannen iets vaker) en bijna alleen bij blanken (97% is van caucasische origine). GPA is zeldzaam. Geschatte prevalentie 🡪 VS = 3 : 100 000, Europa = 5 : 100 000

GPA is een auto-immuunziekte, omdat patiënten met deze ziekte antistoffen (ANCA’s) maken tegen lichaamseigen eiwitten. Deze antistoffen zijn gericht tegen enzymen die aanwezig zijn in de korrels van eigen neutrofiele granulocyten en monocyten, vooral tegen het enzym proteïnase-3 (PR3). Waarschijnlijk verschijnen de PR3-moleculen op het celoppervlak van neutrofiele granulocyten als een gevolg van een lokale infectie. De hierbij geactiveerde granulocyten kunnen zich hechten aan de binnenwanden van de bloedvaten. Vervolgens binden in het bloed circulerende ANCA’s zich aan het PR3 op de neutrofiele granulocyten. Als gevolg hiervan storten deze cellen allerlei schadelijke enzymen en zuurstofradicalen uit. Hierdoor zal schade aangebracht worden aan de wand van (kleine) bloedvaten, waardoor deze verstopt raken wat leidt tot schade aan omliggend weefsel.

ANCA-autoantistoffen worden, evenals andere antistoffen, door de B-lymfocyten gemaakt nadat deze een boodschap hebben ontvangen van de T-lymfocyten.

Ondanks alle ontstekingen is er dus geen sprake van pathogene bacteriën.

De hoge BSE wordt veroorzaakt door een veranderde samenstelling van de eiwitten in het bloed als gevolg van de ontsteking. Dit blijkt uit de **ESR** test (Erythrocyte Sedimentation Rate).

Er is sprake van een hogere concentratie fibrinogeen (stollingseiwitten) en immunoglobuline (afweereiwitten).

*Gebruik deze informatie in je uitleg aan de rest van de klas.*

*Leg het accent op het immuunsysteem*

**Patiënt C3** 1 van 3

Een vrouw van 31 jaar, sinds kort werkzaam aan de Rijksuniversiteit van Groningen, geboren en getogen in de V.S. en cum laude gepromoveerd aan Harvard, is twee maanden in Nederland en werd geveld door een griep-infectie en heeft nu een ernstige longontsteking. Bij navraag blijkt dat de patiënte de laatste twee jaar veel last heeft gehad van klachten als moeheid, diarree en diverse virale en bacteriële infecties. Ze verklaarde het erg druk te hebben gehad. Veel stress.

*Stel een differentiaal diagnose op.*

*Welke waarden zou je van het laboratorium willen weten?*



#### Patiënt C3 2 van 3

**Laboratorium-uitslagen: normaalwaarden kind normaalwaardenvolwassene**

leukocyten 5,2 x 109 2,7 – 8,9 x 109 3,5 – 8,5 x 109 cellen/L

lymfocyten 23% 14 – 68 % 17 – 45 %

monocyten 6% 1 – 18 % 4 – 12 %

neutrofiele granulocyten 69% 19 – 75 % 43 – 73 %

basofiele granulocyten 2% 0 – 10 % 0 – 5 %

eosinofiele granulocyten 0% 0 – 2 % 0 – 2 %

Chemotaxis 121 µm > 54 µm 69 – 133 µm

Fagocytose 0,3 > 0,2 > 0,2

Killing 0,036 0,025 – 0,093 0,025 – 0,093

IgM 2,7 gram/L 0,1 – 2,4 gram/L 0,4 – 3,5 gram/L

IgG 16,3 gram/L 2,6 – 15,6 gram/L 6,9 – 19,1 gram/L

B lymfocyten 36% 6 – 20 % 4 – 17 %

T-helper lymfocyten 11% 30 – 52 % 30 – 59 %

T-cytotoxische lymfocyten 26% 18 – 34 % 11 – 33 %

Natural Killer cellen 27% 2 – 17 % 4 – 23 %

Proliferatie 38%

*Stel met deze bloedwaarden een nadere differentiaal diagnose op, maak een keuze voor de meest waarschijnlijke diagnose en bespreek die met je docent.*

*Als je diagnose goed genoeg is, krijg je de juiste diagnose mèt een aantal vragen.*

*Deze moet je beantwoorden en gebruiken bij de toelichting aan de rest van de klas.*

**Patiënt C3** 3 van 3

Diagnose: AIDS

Het klinisch verhaal en de laboratoriumuitslagen passen bij een AIDS patiënt. Normaal is bij deze patiënten al eerder een HIV-infectie vastgesteld en kunnen ze als zodanig behandeld en in de gaten gehouden worden. Helaas wordt het soms door de patiënt niet opgemerkt en/of op andere oorzaken geschoven en kan het proces al in een vergevorderd stadium zijn. Het meest prominent bij deze patiënt is de sterke afname van het aantal CD4 T cellen. Wanneer het absolute aantal onder de 200 CD4 T cellen/μl komt, wordt de patiënt extreem gevoelig voor allerhande infecties.

NB: Het % HIV-patiënten in de staat Washington is groter dan in Angola (maar wel lager dan in Zuid-Afrika: daar is het onder jongeren en volwassenen van 15 jr en ouder al 5%). In Nederland komen er elke week 15 HIV-patiënten bij, een deel daarvan jongeren: besmet door onveilig vrijen (2018).

###### Vragen bij AIDS

1. Waarvan is AIDS de afkorting? En waarvan HIV?

2. Beschrijf de rol van de T-helper cellen op celniveau.

3. Wat is het verschil tussen *seropositief* en *ziek* zijn bij een HIV-infectie?

4. Waarom wordt iemand niet immuun tegen HIV?

5. De combinatie van medicijnen die een AIDS patiënt krijgt is niet genezend, maar vertraagd het ziekteproces. Op welk proces (op celniveau) zullen deze stoffen vooral ingrijpen?

6. Als de patiënt een mannelijke asielzoeker uit Somalië was geweest had je de diagnose vast eerder geweten. Zoiets heet een ***bias***. Leg uit dat een arts bij het stellen van diagnoses *altijd* bedacht moet zijn op dit fenomeen. Geef een (ander) voorbeeld.

*Gebruik de gegeven uitleg èn de gevonden antwoorden in je uitleg aan de rest van de klas.*

**Patiënt C4** 1 van 3

Een meisje van 7 maanden wordt opgenomen in het ziekenhuis. Zij lijdt aan ernstige infecties ten gevolge van een vaccinatie, bovendien is ze ernstig verzwakt door een aanhoudende diarree. Lichamelijk onderzoek toont al direct aan, dat er geen lymfeklieren voelbaar zijn en dat er ook geen tonsillen (amandelen) waarneembaar zijn. Er wordt besloten om als eerste een uitgebreid bloedonderzoek te doen.

*Stel een differentiaal diagnose op.*

*Welke waarden zou je van het laboratorium willen weten?*



#### Patiënt C4 2 van 3

**Laboratorium-uitslagen:normaalwaarden kind normaalwaarden volwassene**

leukocyten 3,2 x 109 2,7 – 8,9 x 109 3,5 – 8,5 x 109 cellen/L

lymfocyten 14% 14 – 68 % 17 – 45 %

monocyten 8% 1 – 18 % 4 – 12 %

neutrofiele granulocyten 72% 19 – 75 % 43 – 73 %

basofiele granulocyten 4% 0 – 10 % 0 – 5 %

eosinofiele granulocyten 2% 0 – 2 % 0 – 2 %

Chemotaxis 79 µm > 54 µm 69 – 133 µm

Fagocytose 0,4 > 0,2 > 0,2

Killing 0,083 0,025 – 0,093 0,025 – 0,093

IgM 0,2 gram/L 0,1 – 2,4 gram/L 0,4 – 3,5 gram/L

IgG 0,3 gram/L 2,6 – 15,6 gram/L 6,9 – 19,1 gram/L

B lymfocyten 2% 6 – 20 % 4 – 17 %

T-helper lymfocyten 6% 30 – 52 % 30 – 59 %

T-cytotoxische lymfocyten 5% 18 – 34 % 11 – 33 %

Natural Killer cellen 87% 2 – 17 % 4 – 23 %

Proliferatie 3%

*Stel met deze bloedwaarden een nadere differentiaal diagnose op, maak een keuze voor de meest waarschijnlijke diagnose en bespreek die met je docent.*

*Als je diagnose goed genoeg is, krijg je de juiste diagnose mèt een aantal vragen.*

*Deze moet je beantwoorden en gebruiken bij de toelichting aan de rest van de klas.*

**Patiënt C4** 3 van 3

Diagnose: SCID

Het klinisch verhaal en de laboratoriumuitslagen passen bij de zogeheten ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (Serious Combined Immuno Deficency).

Door een genetisch defect (zowel autosomale als X-chromosoom gebonden vormen komen voor) worden er geen B- en T-lymfocyten aangemaakt. In de X-chromosoom gebonden vorm worden er vaak wel B-lymfocyten gevormd, maar deze zijn niet functioneel. In deze casus is er dus waarschijnlijk sprake van een autosomale vorm. Het moge duidelijk zijn dat bij afwezigheid van B- en T-lymfocyten er geen antilichaam productie of proliferatie kan plaats vinden. Fagocyt-functies zijn normaal; de relatieve toename van de NK-cellen is zuiver te wijten aan het afwezig zijn van de andere lymfocyten populaties.

###### Vragen bij SCID

1. In de toelichting bij de diagnose staat dat er geen B- en T-lymfocyten worden aangemaakt. Toch zijn er lage percentages van deze cellen aanwezig. Hoe kan dat verklaard worden?
2. Wat is precies het verband tussen deze twee celtypen. Geef dat schematisch weer.
3. Wat is de rol van de Natural Killer-cellen? Geef hierover extra uitleg in je toelichting.

*Gebruik de gegeven uitleg èn de gevonden antwoorden in je uitleg aan de rest van de klas*

**Patiënt C5** 1 van 3

Een jongetje van 3 jaar is erg klein voor zijn leeftijd, hij heeft een duidelijke groeiachterstand ten opzichte van leeftijdgenootjes.

Bovendien heeft hij vaak problemen met zijn longen. Er blijken van ernstige schimmelinfecties in zijn longen te zitten.

*Stel een differentiaal diagnose op.*

*Welke waarden zou je van het laboratorium willen weten?*



#### Patiënt C5 2 van 3

**Laboratorium-uitslagen:normaalwaarden kind normaalwaarden volwassene**

leukocyten 9,3 x 109 2,7 – 8,9 x 109 3,5 – 8,5 x 109 cellen/L

lymfocyten 23% 14 – 68 % 17 – 45 %

monocyten 6% 1 – 18 % 4 – 12 %

neutrofiele granulocyten 70% 19 – 75 % 43 – 73 %

basofiele granulocyten 0% 0 – 10 % 0 – 5 %

eosinofiele granulocyten 1% 0 – 2 % 0 – 2 %

Chemotaxis 67 µm > 54 µm 69 – 133 µm

Fagocytose 0,3 > 0,2 > 0,2

Killing 0,001 0,025 – 0,093 0,025 – 0,093

IgM 3,2 gram/L 0,1 – 2,4 gram/L 0,4 – 3,5 gram/L

IgG 21,3 gram/L 2,6 – 15,6 gram/L 6,9 – 19,1 gram/L

B lymfocyten 15% 6 – 20 % 4 – 17 %

T-helper lymfocyten 53% 30 – 52 % 30 – 59 %

T-cytotoxische lymfocyten 23% 18 – 34 % 11 – 33 %

Natural Killer cellen 9% 2 – 17 % 4 – 23 %

Proliferatie 87%

*Stel met deze bloedwaarden een nadere differentiaal diagnose op, maak een keuze voor de meest waarschijnlijke diagnose en bespreek die met je docent.*

*Als je diagnose goed genoeg is, krijg je de juiste diagnose mèt een aantal vragen.*

*Deze moet je beantwoorden en gebruiken bij de toelichting aan de rest van de klas.*

**Patiënt C5** 3 van 3

Diagnose: CGD

Het klinisch verhaal en de laboratoriumuitslagen passen bij de zogeheten *chronische granulomateuze* *ziekte* (CGD, Chronical Granulomatous Disease)). Bij deze ziekte is er een defect in het killings-mechanisme van neutrofiele granulocyten met ernstige bacteriële en schimmel infecties tot gevolg. Het is een genetisch defect dat is gelegen op het X-chromosoom waardoor jongetjes een grotere kans op dit ziektebeeld hebben. Er bestaan echter ook autosomaal overervende vormen. Opvallend is de verhoging van de immunoglobulines IgM en IgG; mogelijk is dit een compensatie effect.

**Aanvullende vragen bij CGD:**

1. Welke deel van het afweersysteem is hier defect? (specifiek, aspecifiek of beide)? Waaruit blijkt dat?
2. Hoe gaat het ‘killermechanisme’ precies? Met andere woorden **hoe** doodt een cel een andere cel?
3. Leg bij je toelichting een accent op deze afweerlinie. Zo mogelijk in schema.

*Gebruik de gegeven informatie èn de gevonden antwoorden in je uitleg aan de rest van de klas.*

# Patiënt C6 1 van 3

Een jongetje van 6 jaar is in zijn korte leventje al meermalen opgenomen in het ziekenhuis vanwege ernstige bacteriële infecties van de bovenste luchtwegen. Die verdwenen wel na behandeling met antibiotica, maar kwamen steeds terug.

Daarnaast heeft hij ook regelmatig last van zweertjes in de mond.

*Stel een differentiaal diagnose op.*

*Welke waarden zou je van het laboratorium willen weten?*



#### Patiënt C6 2 van 3

**Laboratorium-uitslagen:normaalwaarden kind normaalwaarden volwassene**

leukocyten 4,3 x 109 2,7 – 8,9 x 109 3,5 – 8,5 x 109 cellen/L

lymfocyten 68% 14 – 68 % 17 – 45 %

monocyten 15% 1 – 18 % 4 – 12 %

neutrofiele granulocyten 12% 19 – 75 % 43 – 73 %

basofiele granulocyten 4% 0 – 10 % 0 – 5 %

eosinofiele granulocyten 1% 0 – 2 % 0 – 2 %

Chemotaxis 74 µm > 54 µm 69 – 133 µm

Fagocytose 0,5 > 0,2 > 0,2

Killing 0,071 0,025 – 0,093 0,025 – 0,093

IgM 2,3 gram/L 0,1 – 2,4 gram/L 0,4 – 3,5 gram/L

IgG 0,3 gram/L 2,6 – 15,6 gram/L 6,9 – 19,1 gram/L

B lymfocyten 12% 6 – 20 % 4 – 17 %

T-helper lymfocyten 43% 30 – 52 % 30 – 59 %

T-cytotoxische lymfocyten 32% 18 – 34 % 11 – 33 %

Natural Killer cellen 13% 2 – 17 % 4 – 23 %

Proliferatie 83%

*Stel met deze bloedwaarden een nadere differentiaal diagnose op, maak een keuze voor de meest waarschijnlijke diagnose en bespreek die met je docent.*

*Als je diagnose goed genoeg is, krijg je de juiste diagnose mèt een aantal vragen.*

*Deze moet je beantwoorden en gebruiken bij de toelichting aan de rest van de klas.*

**Patiënt C6**  3 van 3

Diagnose: hyper IgM syndroom

Het klinisch verhaal en de laboratorium uitslagen passen bij een zogeheten ***hyper IgM syndroom***. Hoewel de naamgeving wijst op een overmaat aan IgM kunnen de waardes voor IgM normaal zijn. Het probleem is echter dat de B lymfocyten niet kunnen switchen van IgM naar IgG. Er zijn dus lage hoeveelheden IgG aanwezig en deze zijn van belang voor de verdediging tegen bacteriën, die de bovenste luchtwegen infecteren. Het eigenlijke defect is overigens in de T-lymfocyten gelegen. De T-lymfocyten hebben een mutatie in een receptor (CD40 ligand) waardoor ze de B-lymfocyten niet kunnen stimuleren om een IgM 🡪 IgG switch te maken. Het gen dat codeert voor deze receptor is gelegen op het X-chromosoom waardoor jongetjes een grotere kans op dit ziektebeeld hebben. Dit defect heeft overigens geen effect op de hoeveelheid B- of T-lymfocyten, of de proliferatie van de lymfocyten. Het is wel vaak geassocieerd met een verlaagd aantal neutrofiele granulocyten en dit is ook de oorzaak van de persisterende zweertjes in de mond.

**Aanvullende vragen bij hyper IgM syndroom:**

1. Wat zijn B-lymfocyten (ontstaan, kenmerken, functie(s))?

2. Wat zijn immunoglobulinen? Gemaakt door?

3. Wanneer en waarvoor wordt IgM gemaakt? En wanneer/waarvoor IgG

4. Verklaar waarom dit bij jongetjes vaker voor komt dan bij meisjes?

5. Behandel in je toelichting ook de rol van de overige typen immuunglobulinen.

*Gebruik de gegeven uitleg èn de gevonden antwoorden in je uitleg aan de rest van de klas*.

**Patiënt C7** 1 van 3

Een meisje van 2 maanden bleek kort na de geboorte aangeboren hartafwijkingen te hebben.

De baby wordt geopereerd waarbij de afwijking door middel van chirurgie wordt hersteld.

Ze herstelt goed maar vanaf 6 maanden heeft het kind last van aanhoudende virusinfecties, onder andere griep. In tegenstelling tot gezonde kinderen treedt er geen spontaan herstel op bij deze aanvallen.

*Stel een differentiaal diagnose op.*

*Welke waarden zou je van het laboratorium willen weten?*



#### Patiënt C7 2 van 3

**Laboratorium-uitslagen: normaalwaarden kind normaalwaarden volwassene**

leukocyten 5.8 x 109 2,7 – 8,9 x 109 3,5 – 8,5 x 109 cellen/L

lymfocyten 8% 14 – 68 % 17 – 45 %

monocyten 12% 1 – 18 % 4 – 12 %

neutrofiele granulocyten 78% 19 – 75 % 43 – 73 %

basofiele granulocyten 2% 0 – 10 % 0 – 5 %

eosinofiele granulocyten 0% 0 – 2 % 0 – 2 %

Chemotaxis 82 µm > 54 µm 69 – 133 µm

Fagocytose 0,4 > 0,2 > 0,2

Killing 0,043 0,025 – 0,093 0,025 – 0,093

IgM 1,9 gram/L 0,1 – 2,4 gram/L 0,4 – 3,5 gram/L

IgG 0,6 gram/L 2,6 – 15,6 gram/L 6,9 – 19,1 gram/L

B lymfocyten 47% 6 – 20 % 4 – 17 %

T-helper lymfocyten 2% 30 – 52 % 30 – 59 %

T-cytotoxische lymfocyten 3% 18 – 34 % 11 – 33 %

Natural Killer cellen 48% 2 – 17 % 4 – 23 %

Proliferatie 8%

*Stel met deze bloedwaarden een nadere differentiaal diagnose op, maak een keuze voor de meest waarschijnlijke diagnose en bespreek die met je docent.*

*Als je diagnose goed genoeg is, krijg je de juiste diagnose mèt een aantal vragen.*

*Deze moet je beantwoorden en gebruiken bij de toelichting aan de rest van de klas.*

**Patiënt C7**  3 van 3

**diagnose: DiGeorge syndroom**

Het klinisch verhaal en de laboratoriumuitslagen passen bij een zogeheten ***DiGeorge syndroom***.

Bij dit syndroom ontbreekt een stuk van de lange arm van chromosoom 22. (een de novo mutant). Hierdoor gaat er tijdens de embryogenese iets fout bij de aanleg van het hart, maar ook de thymus wordt niet aangelegd.

De hartafwijking uit zich als eerste omdat het kind in het begin nog immunologische bescherming heeft van de moeder. Door het ontbreken van een thymus ontstaan er geen T lymfocyten.

Het ontbreken hiervan is de basis van alle afwijkende laboratoriumuitslagen.

Er zijn minder lymfocyten en omdat deze waarden relatief (%) uitgedrukt worden, lijkt er een toename van de neutrofiele granulocyten te zijn. De fagocytenfuncties zijn normaal, maar aangezien de IgG productie afhankelijk is van T-lymfocyten (vergelijk het hyper IgM syndroom) is de hoeveelheid IgG verlaagd. Heel duidelijk is overigens het vrijwel afwezig zijn van T lymfocyten in de fenotypie.

Ook vanwege het uitdrukken in relatieve waarden (%) lijkt het alsof het aantal B-lymfocyten en NK cellen is toegenomen. In absolute zin is dit dus niet het geval. Als er geen T-lymfocyten zijn, kan er vanzelfsprekend ook geen proliferatie gemeten worden.

**Aanvullende vragen bij het DiGeorge syndroom**

1. Wat is de functie van de thymus?

2. Waarom wordt het ontbreken van de thymus niet meteen na de geboorte ontdekt?

3. Maak een (schematisch) overzicht van de functies van de verschillende T-cellen.

*Gebruik de gegeven informatie èn de gevonden antwoorden in je uitleg aan de rest van de klas.*