Idiopathische CD4+-T-lymfcytopenie


In 1989 werd door een aantal onderzoekers gewezen op een ziektebeeld dat gekenmerkt werd door opportunistische infecties met daarbij negatieve serologische uitslagen voor het humane immunodeficiëntievirus (HIV); net als bij HIV-infectie was er wel een ernstig verminderd aantal CD4+-T-lymfcytopen. In 1992 werd dit ziektebeeld door de Centers for Disease Control en Prevention ‘idiopathische CD4+-T-lymfcytopenie’ genoemd. Er moet hierbij een tekort zijn aan CD4+-T-lymfcytopen (< 300/mm³ of < 20% van het totale aantal T-lymfcytopen, meerdere malen gemeten), de serologische uitslagen moeten negatief zijn voor HIV en de patiënt mag niet bekend zijn wegens een andere oorzaak van immunodeficiëntie of met immunosuppressieve middelen worden behandeld.¹

Wij beschrijven hier 3 patiënten met deze zeldzame aandoening.


SAMENVATTING
Bij 3 patiënten, 2 mannen van 27 en 33 jaar en 1 vrouw van 31 jaar, werden verschillende opportunistische infecties vastgesteld zonder dat HIV-infectie aanwezig was. Patient A overleed na het doormaken van Candida-stomatitis, extrapulmonale Mycobacterium avium-infectie, cystomegalovirusinfectie en Aspergillus-pneumonie; patiënt B herstelde van een gedissemineerde M. kanssitsi-infectie; patiënt C had klachten van verrucae planae. Zij hadden CD4+-T-lymfcytopenie, een tekort aan T-helpercellen. Idiopathische CD4+-T-lymfcytopenie is een heterogene ziektebeeld met normale serumconcentraties van immunoglobulinen. De behandeling bestaat uit het bestrijden en voorkomen van infecties.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN
Patiënt A, een 27-jarige houtbewerker, werd in 1987 opgenomen wegens longafwijkingen met koorts, leukopenie en leverfunctionstoorhersen. Zijn voorgeschiedenis vermeldde dat hij sinds 1977 idiopathisch lymphoedem van het linker onderbeen had en sinds 1983 recidiverende cryspelas. Volgens de anamnese was hij bij hem sinds een half jaar sprake van algemene malaise en was hij 10 kg afgevallen. Hij had al enige maanden last van koorts en nachtwetten. Sinds 1 week had hij een prikkelhoest. Hij ontwikkelde homoseksuele contacten te hebben.

Bij onderzoek werd een cachectische jongeman gezien die niet erg ziek leek. Hij had een lichaamstemperatuur van 38,5°C,
een polys van 140/min, regulairst, en een bloeddruk van 120/60 mmHg. Er bestond een uitgebreide Candida-stomatitis. Supraclaviculair werden beiderzijds mobiele, niet-pijnlijke, vast-elastische lymphomen gegaapeld met een doorsnede van 1 x 2 cm. Over de rechter longtop waren enkele vachtige ronchii en erepirities hoörbaar. Parasternaal links en over de aorta werd een hoogfrequent holosystolisch ejectiegeruis 2/6 gehoord. Er was ascites, de lever was vergroot en de milt werd niet gevoeld. Er was preëxistent lymphoedeme van het linker onderbeen. Een thoraxfoto toonde diffuse interstitiële veranderingen in beide longtoppen.

Laboratoriumonderzoek gaf de volgende uitslagen: BSE: 100 mm in het 1e uur; hemoglobine (Hb)-concentratie: 6,5 mmol/l; leukocytenaanatal: 11,4 x 10^9/l, met in de differentiatie: staafkernige neutrofie: 0,18 x 10^9/l, segmentkernige neutrofie: 0,79 x 10^9/l en lymphocyten: 0,2 x 10^9/l; trombocytenaantal: 366 x 10^9/l. De biochemische leverbaten waren afwijkend (refereentiewaarden tussen haakjes): alkalische-fosfataasactiviteit: 309 U/l (30-130); aspartaataminotransferase (ASAT): 160 U/l (5-40); alanineaminotransferase (ALAT): 170 U/l (5-50). De lactaatdehydrogenase (LDH)-activiteit bedroeg 253 U/l (90-280), de γ-glutamyltranspeptidase (γGT)-activiteit 99 U/l (3-50). Er bestond een hyponatriëmie van 130 mmol/l bij een normale nierfunctie. De albumineconcentratie was verlaagd tot 26 g/l. Immuno-elektroforese toenig toegenomen activiteit van de acute-fase-witcellen en een (polyklonale) verhoogde concentratie van IgG en IgM met een normaal IgA. Volgens de toenmalige methoden werden de T-lymphocyten gekarakteriseerd: CD4 4% (28-52%), CD8 5% (10-26%). Er was dus een zeer ernstig tekort aan CD4-cellen; bij omrekenen kwam men tot < 0,01 x 10^9/l. Het aantal T-suppressorellen (CD8-cellen) was afgenomen: 0,1 x 10^9/l (0,2-0,95). Het aantal rijp T-cellen (CD3-cellen) was verminderd: 0,4 x 10^9/l (0,8-2,5). Het aantal B-cellen (CD19-cellen) was normaal: 0,3 x 10^9/l (0,1-1,0). De lymphocytenstimulatieteractie liet een verminderd te verwachten respons op pytohemagglutinine (PHA) zien, evenals op de anti-T-celsera anti-CD2 en anti-CD8. Er werd een normale respons op het anti-T-cellreceptorcomplex gezien.

Na een langdurige revalidatieperiode ging patiënt parttime aan het werk; hij had een goede inspanningstolerantie en weinig rugklachten. Hij kreeg geen andere opportunistische infecties. Er werd bij hem geen antibioticaaproxylase toegepast. Het aantal CD4-cellen bleef verminderd (0,31 x 10^9/l) en de HIV-status bleef negatief.

Patiënt B, een 33-jarige administratief medewerker, werd in oktober 1992 opgenomen in een ziekenhuis elders voor analyse van rugklachten. In mei 1992 was hij naar Egypte met vakantie geweest. Sindsdien was hij 12 kg afgevallen. Hij was geheuld en had geen klederen. De voedselbeschikbaarheid was bueno.

By lichamelijk onderzoek werd een magere jongeman gezien met een lichaamstemperatuur van 36,8°C, een polys van 100/min, regulairst, en een bloeddruk van 140/90 mmHg. Er werden geen lymfenomen gegaapeld. Bij onderzoek van hart, longen en buik werden geen afwijkingen gevonden. Er was een uitgebreide atrofie van de beenspieren.

Laboratoriumonderzoek gaf de volgende uitslagen: BSE: 74 mm in het 1e uur; Hb-concentratie: 6,9 mmol/l; leukocytenaantal: 9,4 x 10^9/l, met in de differentiatie: staafkernige neutrofie: 0,18 x 10^9/l, segmentkernige neutrofie: 0,79 x 10^9/l en lymphocyten: 0,2 x 10^9/l; trombocytenaantal: 362 x 10^9/l. De leverfunctie was normaal. De nierfunctie was prernataal gestoord (ureum: 11,3 mmol/l (refereentiewaarden: 3,6-7,0) en creatinine: 211 mmol/l (0-110)), maar herstelde zich. Er bestond een hypercalciëmie, maximaal 3,25 mmol/l (normale calciumconcentratie: 2,20-2,60 mmol/l), ge- corrigeerd voor een hypobalnemonie van 20 g/l. Immuno- elektroforese toonde matig verhoogde activiteit van de acute-fase-witcellen en een (polyklonale) licht verhoogde concentratie van IgG en IgM bij een normaal IgA. De Mantoux-reactie voor humane mycobacteriën was negatief, evenals de uitslagen van de huidtests voor atypische mycobacteriën. Bepalingen van anti-HIV-1 en -2 waren negatief.

Een CT-scan van de thorax toonde holtevorming in vrijwel alle longkwabben. Op een CT-scan van de wervelkolom bleek dat L5 en een deel van S1 gefragmenteerd waren door een grote abcessmaas. Er werd besloten een long- en een wervelbiopie te nemen. Hieruit werd Mycobacterium kansasii gekweekt. Tij- dens de langdurige opname werd hij behandeld met 5 tuberculo- lastica en immobalisatie. Na een half jaar behandeling was de BSE 11 mm in het 1e uur en bedroeg het leukocytenaantal 3,4 x 10^9/l. Verder onderzoek naar de immuanstatus volgde. De hu- morale immunitiet was ongestoord met normale waarden voor IgG, IgA, IgM, IgE en IgD en met normale complementfacto- ren. De celulaire immunitiet was gestoord. Er bestond een lymfopenie: 0,8 x 10^9/l (normaal lymphocytenaantal: 1,11-3,0 x 10^9/l). Het aantal T-helpcellen (CD4-cellen) was bij herhaling verminderd: 0,31 x 10^9/l (refereentiewaarden: 0,46-1,45). Ook het aantal T-suppressorellen (CD8-cellen) was afgenomen: 0,1 x 10^9/l (0,21-0,95). Het aantal rijpe T-cellen (CD3-cellen) was ver- minderd: 0,4 x 10^9/l (0,86-2,25). Het aantal B-cellen (CD19-cel- len) was normaal: 0,3 x 10^9/l (0,1-1,0). De lymphocytenstimulatieteractie liet een verminderd te verwachten respons op pytohemagglutinine (PHA) zien, evenals op de anti-T-celsera anti-CD2 en anti-CD8. Er werd een normale respons op het anti-T-cellreceptorcomplex gezien.

Na een langdurige revalidatieperiode ging patiënt parttime aan het werk; hij had een goede inspanningstolerantie en weinig rugklachten. Hij kreeg geen andere opportunistische infecties. Er werd bij hem geen antibioticaaproxylase toegepast. Het aantal CD4-cellen bleef verminderd (0,31 x 10^9/l) en de HIV-status bleef negatief.

Ned Tijdschr Geneeskd 1997 8 februari:141(6) 290
maal. De onderzoeksuitslagen betreffende antistoffen tegen cardiolipine waren negatief, evenals die met betrekking tot de reumafactor. De HIV-testuitslag was bij herhaling negatief. De cellulaire immunité was gestoord: het aantal T-helpercellen (CD4-Cellen) was bij herhaling sterk verminderd: 0,07 × 10^9/l. Het aantal T-suppressorcellen (CD8-cellen) was normaal: 1,0 × 10^9/l, evenals het aantal rijpe T-cellen (CD3-cellen): 1,1 × 10^9/l. In het aantal B-cellen (CD19-cellen) was normaal: 0,1 × 10^9/l. De lymfocytenstimulatie liet een normale respons op ftyo- magglutinine zien en evenzo een normale respons op anti-CD2 en anti-CD28 en anti-CD3 en anti-CD28. De reactiviteit ten opzichte van het anti-T-cellreceptorcomplex was echter duide- lijk afgenomen. De ‘natural killer’-cellfunctie was iets lager dan die van een gezonde controlepersoon.

Een huidbiot op de wratten toonde verruca plana. Patiënt was voorgelijk over een aantal infectierisco’s en kreeg Pneumocystis carinii-proflaxyl in de vorm van trimeth- prim-sulfamethoxazol. Zij had tot op het moment dat dit artikel werd geschreven geen andere klachten dan haar persisterende verruca plana. De HIV-status bleef negatief.

**Beschouwing**


Smith et al. beschreven vanuit de Centers for Disease Control 47 patiënten met idiopathische CD4+-T-lymfocy- topenie.2 Over de meesten was al eerder gepubliceerd of zij werden in begeleidende artikelen verder beschre- ven. Grofweg valt een indeling te maken in patiënten met symptomen en patiënten zonder. De groep met symp- tomen kan weer worden onderverdeeld in een groep met opportunistische infecties zoals P. carinii-pneumonie en (cerebraal) toxoplasmose, en een groep met aspecifieke ziekten en symptomen zoals stollingsafwijkingen (idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura), huidaandoeningen (mol- lusca contagiosa, condylomata) of chronische-moeheid- syndroom.


Bij patiënten met idiopathische CD4+-T-lymfocytopenie- nie wordt in het algemeen een lymfopenie gezien. Naast een depletie van CD4+-T-lymfocyten is er soms een ver- minderd aantal CD8+-T-lymfocyten en B-cellen. Bij de patiënten A en B werd naast een CD4+-T-lymfocytopenie- nie ook een CD8+-depletie gezien. In de literatuur wordt bij de 6 van de 47 beschreven ziektegevallen (13%) een depletie van CD8+-T-cellen gezien. De aantallen B-cellen waren bij de patiënten B en C normaal. Bij patiënt A was er bovendien neutropenie. Hoe deze moet worden ver- klaard is niet duidelijk.

Bij dit heterogene ziektebeeld zijn de serumconcentra- ties van de immunglobulinen vrijwel altijd normaal; de HIV-infectie daarentegen leidt meestal tot een ver- hoging van de immunglobulineconcentraties. Met uit- zondering van de eerste patiënt, bij wie tijdens het ver- loop van een opportunistische infectie het IgG polykloonaal verhoogd was, hadden de patiënten een normale humorale immuniteitsstatus.

Tot op heden is geen oprakelijk virus geïsoleerd. Bij de 47 beschreven patiënten was hiermee uitvoerig onderzoek gedaan: HIV-1, HIV-2, humaan lymfotroop virus type 1 (HTLV-1), HTLV-2 en ‘mononucleair-cell-tropic’ virus konden niet worden gevonden. Ook kon bij de partners geen CD4+-storhossen worden vastgesteld, zodat het minder waarschijnlijk is dat het om een overdragbare aandoening gaat. Bij de hier beschreven patiënten werd evenmin een oorzakelijk virus geïsoleerd. Een voorbijgaande CD4+-T-celledetecatie kan optreden in een aantal omstandigheden los van dit syndroom: onder- andere bij pneumonie, sepsis, tuberculose en acute cyto- megalovirusinfectie. Bij patiënt A blijft ter discussie of de immuunstoornis de oorzaak of het gevolg is van de cymegalovirusinfectie.

Het advies is om na het stellen van de diagnose de pa- tienten te volgen en tijdens infecties de CD4-status te be- palen teneinde het verloop van het ziektebeeld en van de immuunstoornis vast te leggen. Moeilijker is het een advies te geven aangaande een patiënt die vrijwel geen symptomen heeft, zoals patiënt C. Gezien de ernst van de CD4-depletie hebben wij gemeend haar Pneumocys- tos- Toxoplasmol-proflaxyl te moeten geven; daar- naast hebben wij haar geïnstrueerd hoe zij toxoplasmose en salmonellose kan voorkomen.


---

**ABSTRACT**

*Idiopathic CD4+-T lymphocytopenia.* Three patients, two men aged 27 and 33 years and one woman aged 31 years, developed several opportunistic infections without presence of HIV infection. Patient A died after suffering Candida stomatitis, extrapulmonary Mycobacterium avium infection, cymegalovirus infection and Aspergillus pneumonia; patient B recovered from a disseminated M. kansasii infection; patient C suffered from verruca plana. These patients had CD4+-T lymphocytopenia, a shortage of helper T cells. Idiopathic CD4+-T lymphocytopenia is a heterogeneous pathological condition with normal serum immunglobulin concentrations. Treatment consists of combating and preventing infections.
Bijwerkings van geneesmiddelen

**Hypothermie bij gebruik van pipamperon**

H.C.J. Eikenboom, A.R. Janssens, P.C. Rosekrans en W. Molendijk

Bij de oudere patiënt ontstaat met name tijdens ziekchihuissname vaak delirante toestanden die gekenmerkt worden door onrust, verwardheid of omkering van het dagnachtritme. Ter behandeling hiervan wordt behalve van hypnosedativa vaak gebruikgemaakt van antipschotica. Bij onrust, agitatie en psychotische verschijnselen wordt haloperidol geadviseerd als middel van eerste keus. Als verstoring van het dagnachtritme op de voorgrond staat, geeft men de voorkeur aan middelen met een voornamelijk antiserotonerige werking, zoals pipamperon. Pipamperon is een hypnosedatief neurolepticum uit de groep van de butyrofenonen en heeft een antipschotische en slaapregulerende werking. Frequentie bijwerkingen van pipamperon zijn initiatiefverlies, orthostatische hypotensie, suifheid, slaperigheid, anticholinerge verschijnselen, gewichtstoename en convulsies. Minder vaak treden extrapiramidale verschijnselen en hyperprolactinemie op. Wij namen bij 2 bejaarde patiënten een diepe hypothermie waar bij gebruik van pipamperon.

**Ziektegeschiedenis**

Patiënt A, een alleenstaande vrouw van 84 jaar, werd begin 1995 opgenomen in verband met oedematische en omdat een organisch psychosyndroom werd vermoed. Sinds enkele dagen werd zij wegens verschijnselen van een paranoïde psychose thuis behandeld met pipamperon in een dosering van 10 mg 's morgens en 20 mg 's avonds. Zij gebruikte geen andere medicijnen. Bij lichamelijk onderzoek bleek haar lichaamstemperatuur, rectaal gemeten met een elektronische thermometer, 31,8°C te bedragen. Verder waren er geen afwijkingen, behalve matige, perifere pulsaties. Oriënterend laboratoriumonderzoek gaf de volgende uitslagen: normale bezinking; hemoglobine: 8,4 mmol/l; leukocyten: 2,5 × 10⁹/l met normale differentiatiewaarden; kalium: 3,9 mmol/l; natrium: 135 mmol/l; calcium: 2,42 mmol/l; ureum: 7,8 mmol/l; creatinine: 80 mmol/l; alkalise fosfataas (AF): 106 U/l (normaal: 30-70); γ-glutamyltranspeptidase: 11 U/l (normaal: 3-35); aspartaa-aminotransferase (ASAT): 41 U/l (normaal < 30); alanine-aminotransferase (ALAT): 30 U/l (normaal < 35); lactaatdehydrogenase (LDH): 304 U/l (normaal: 100-280); totaal bilirubine: 4,1 μmol/l (normaal: 3-17), en verder een zeer geringe hypothyreoïdie met een concentratie vrij T₄ van 10,6 μmol/l (normaal: 11,0-23,5) en van thyreoïderesterliserend hormoon van 3,9 μU/l (normaal: 0,35-3,5). Een CT-scan van de hersenen toonde enige cerebrale en cerebellaire atrofie en een oude infarctering in het stroomgebied van de linker A. cerebri media, maar geen aanwijzingen voor een recent cerebrovasculair accident of een organische oorzaak voor de psychose of de hypothermie.

Bij opname werd het gebruik van pipamperon gestaakt, omdat een mogelijke relatie met de hypothermie werd vermoed. Patiënt werd passief opgewarmd door middel van een isolerende deken. Deze deken kon de volgende dag verwijderd worden, aangezien de temperatuur snel normaal werd, tot boven de 36°C. Patiënte kreeg 24 h later, op de 3e dag van opname, wegens ernstige onrust opnieuw 10 mg pipamperon, hoewel dit gezien de geregistreerde normale tijd van voorkeur was. Aansluitend daalde haar lichaamstemperatuur tot 33,1°C. Er werd besloten om over te gaan op een neurolepticum uit een

Ned Tijdschr Geneeskd 1997 8 februari;141(6)