

# Agammaglobulinemie

## Agammaglobulinemie



**Stichting voor  
AfweerStoornissen**

# **Inhoudsopgave**

**Voorwoord 2**

**B cellen en immuunglobulinen 3**

**De functie van immuunglobulinene 4**

**Agammaglobulinemie 6**

**Behandeling van agammaglobulinemie 7**

## VOORWOORD

In 1948 werd een achtjarig jongetje opgenomen in een ziekenhuis met een mysterieuze ziekte. Hij had veel last van infecties, die snel verdwenen als ze met penicilline werden behandeld. De verdwenen infecties werden echter snel gevolgd door weer nieuwe. Het leed geen twijfel dat de jongen ernstig ziek was, maar de dokters hadden geen idee waardoor de infecties werden veroorzaakt.

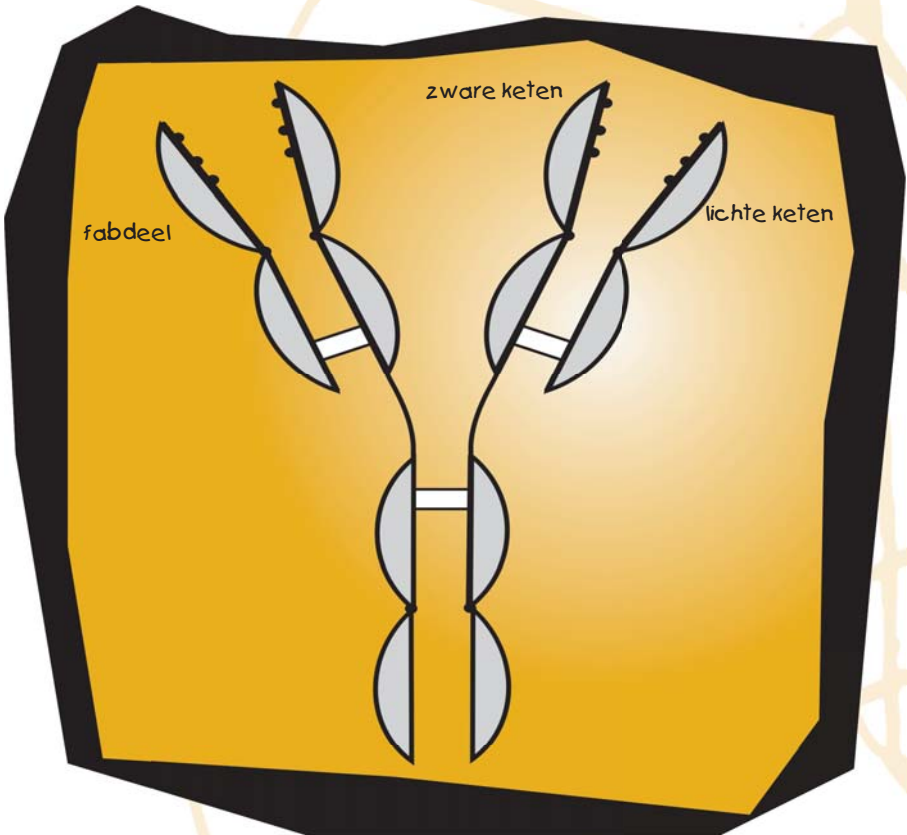
Dit bleef zo tot 1952, toen Dr. Ogden Bruton ontdekte dat de zieke jongen niet in staat was antilichamen - de natuurlijke verdediging van het lichaam tegen bacteriën - aan te maken. Zijn immuunsysteem was dus incompleet.

Deze ontdekking leidde tot een nieuwe groep van aandoeningen: De primaire afweerstoornissen.

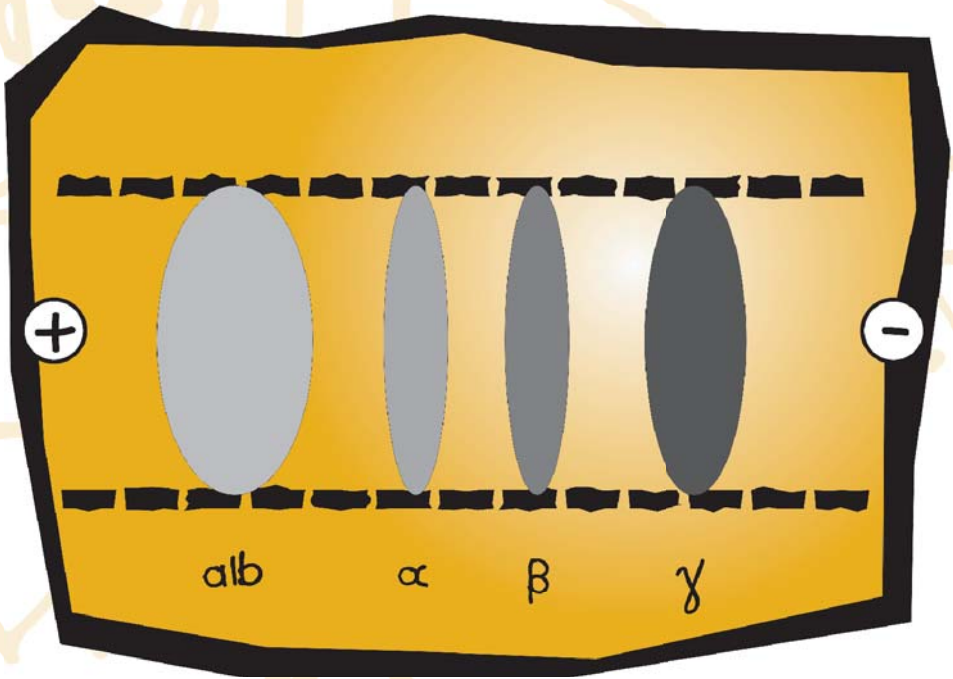
## B cellen en immuunglobulinen

Om zich te verdedigen tegen micro-organismen (virussen, bacteriën, schimmels) beschikt het menselijk lichaam over verschillende afweersystemen. Eén zo'n systeem is het zogenaamde B lymfocyten systeem.

B lymfocyten zijn bepaalde witte bloedcellen die voorkomen in het bloed en in de weefsels. Zij hebben het vermogen om bepaalde eiwitten, de zogenaamde gammaglobulinen (= immuunglobulinen) te produceren. Deze gammaglobulinen zijn eiwitten met een kenmerkende opbouw (fig. 1). Ze bestaan uit 2 zware ketens en 2 lichte ketens die met elkaar verbonden zijn.



figuur 1 Het immuunglobuline molecuul

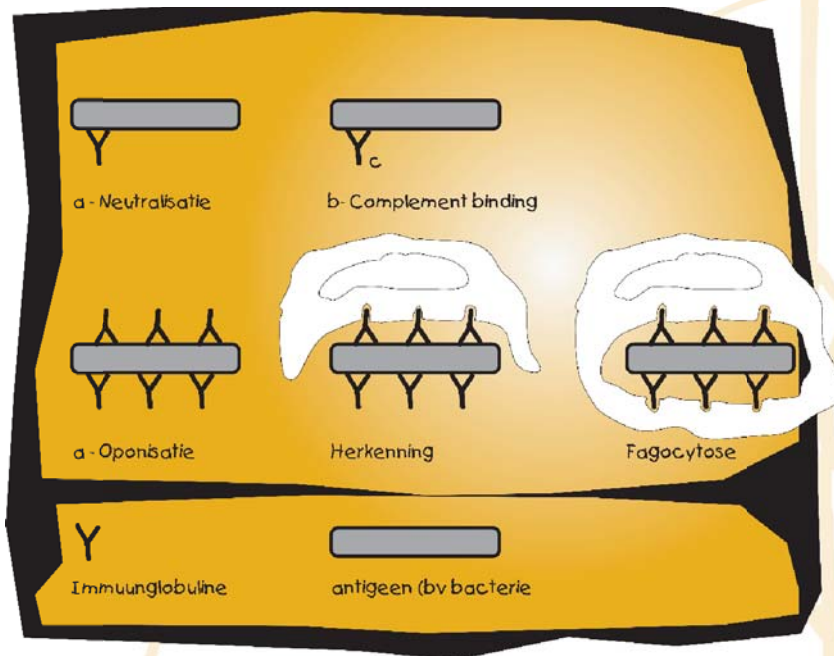


figuur 2 Het eiwitspectrum

Deze antilichamen werden ontdekt toen men bloedplasma (d.w.z. bloed waaruit de rode en witte bloedcellen zijn verwijderd) in een elektrisch veld bracht. In dat geval bewegen de in het plasma aanwezige eiwitten zich, afhankelijk van hun elektrische lading, meer of minder naar de elektrische polen (fig. 2). Men kan op deze manier de eiwitten van elkaar onderscheiden. Historisch werden zo behalve het albumine (in de figuur aangegeven als alb) ook het alpha, beta en gammaglobuline onderscheiden (alpha ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) en gamma ( $\gamma$ ) zijn de eerste letters van het Griekse alfabet).

Met verfijnde technieken bleek later dat deze eiwitten nog verder op te splitsen waren en zo kon men de gammaglobulinen onderverdelen in verschillende "klassen": IgA, IgG, IgM, IgD en IgE (Ig is de afkorting van immuunglobuline). Deze immuunglobulinen worden niet alleen in het bloed maar ook in de weefsels aangetroffen.

Het IgG is zowel in bloed als in de meeste weefsels het belangrijkste immuunglobuline. In het darmkanaal, in het speeksel, in de tranen en in de moedermelk is het IgA dat ter plaatse door B lymfocyten wordt gevormd het belangrijkste immuunglobuline.



figuur 3 De functies van immuunglobuline

## De functies van immuunglobulinen

Immuunglobulinen zijn antilichamen (= antistoffen), dat wil zeggen dat ze zich kunnen binden aan lichaamsvreemde stoffen, z.g. antigenen. Wanneer een dergelijk lichaamsvreemde stof in het lichaam komt gaat die B cel, die het passende antilichaam maakt, zich sterk vermeerderen, zodat er meer B cellen ontstaan en zo meer antilichamen van de IgM klasse maken. Later schakelen ze over op de productie van IgG antilichamen. De binding van het antigeen vindt plaats met het z.g. Fab deel van het immuunglobuline (fig. 1).

Door middel van binding van antigeen door antilichamen kan het antigeen onschadelijk gemaakt worden. Dit heet neutralisatie (fig. 3a). Ook kunnen de antilichamen die aan het antigeen gebonden zijn nog andere eiwitten binden die deel uitmaken van de afweer, de complement eiwitten.

Wanneer de lichaamsvreemde stof onderdeel is van een binnengedrongen bacterie kan deze bacterie door de complement eiwitten kapot gemaakt worden (fig. 3b). Ook kan de bacterie door immuunglobuline (samen met de complement eiwitten) worden geopsoniseerd, d.w.z. de bacterie wordt door de immuunglobulinen bedekt, waardoor deze beter herkenbaar wordt voor bepaalde witte bloedcellen (z.g. eetcellen of fagocyten), die in staat zijn bacteriën (en andere deeltjes) op te eten (fig. 3c). Deze herkenning vindt plaats met behulp van het Fc gedeelte van het immuunglobuline (fig.

l). Dit deel kan zich namelijk aan de witte bloedcellen binden. Doordat de cel zich aan de immuunglobulinen op de bacteriën bindt, wordt de bacterie opgegeten. Dit eten door cellen heet fagocytose (fig. 3c).

## Agammaglobulinemie

Agammaglobulinemie betekent letterlijk geen gammaglobuline in het bloed, hypogammaglobulinemie betekent te weinig gammaglobuline in het bloed. Beide termen worden door elkaar gebruikt om een groep van ziektebeelden te beschrijven, waarbij er nauwelijks gammaglobulinen in het bloed aantoonbaar zijn. Deze ziektebeelden zijn al dan niet erfelijk. Bij deze ziekte zijn de B cellen of afwezig of onvoldoende werkzaam. Er is bij de agammaglobulinemie een ernstige afweerstoornis (immuundeficiëntie) met als gevolg een sterk verhoogde vatbaarheid voor infecties. Deze verhoogde vatbaarheid bestaat voor bepaalde infecties (Tabel I). Infecties van de oren (middenoorontsteking), neusbijholten (sinusitis), hersenvliezen (nekkrimp of meningitis), de luchtwegen (bronchitis) en de long (longontsteking) zijn de belangrijkste. Deze infecties worden vrijwel uitsluitend veroorzaakt door bacteriesoorten die moeten worden geopsoniseerd (zie vorige pagina) om door witte bloedcellen onschadelijk te kunnen worden gemaakt. De belangrijkste bacteriën waar het hier om gaat zijn pneumokokken en Haemophilus influenzae.

### INFECTIEHAARDEN BIJ AGAMMAGLOBULINEMIE:

- 
- |                   |                          |
|-------------------|--------------------------|
| - Keel            |                          |
| - Neusbijholten   |                          |
| - Oren            | - Pneumokok              |
| - (hersenvliezen) | - Haemophilus influenzae |
| - Luchtwegen      | - (meningokok)           |
| - Longen          |                          |
- 
- |        |                        |
|--------|------------------------|
| - Darm | - Giardia lamblia      |
|        | - Salmonellae          |
|        | - Campylobacter jejuni |

Tabel 1.



Als gevolg van herhaaldelijke infecties van de luchtwegen en de longen ontstaan vaak vervormingen van de luchtpijpvertakkingen (bronchi); deze vervormingen heten bronchiëctasieën. Doordat die vervormde luchtpijpvertakkingen niet goed schoon te houden zijn - er blijft slijm in staan - vormen deze vaak een bron van terugkerende infecties. Ook darminfecties treden bij patiënten met agammaglobulinemie vaker op en kunnen ernstiger en hardnekkiger zijn dan bij mensen met normale afweer. Het gaat hier niet alleen om darminfecties veroorzaakt door bacteriën (Campylobacter en Salmonella) maar ook om een eencellige dierlijke parasiet, Giardia lamblia genaamd. (bacteriën zijn eencellig plantaardig). Met name een tekort aan IgA in de darm lijkt hier het probleem te zijn. Veel patiënten met agammaglobulinemie hebben Giardia lamblia (ook wel alleen Lamblia genoemd) in de darm. Deze parasiet veroorzaakt in wisselende mate buikklachten, diarree en vermagering. Behandeling met geneesmiddelen is vaak meer dan eens nodig om deze parasiet uit de darm te verdrijven.

## Behandeling van agammaglobulinemie

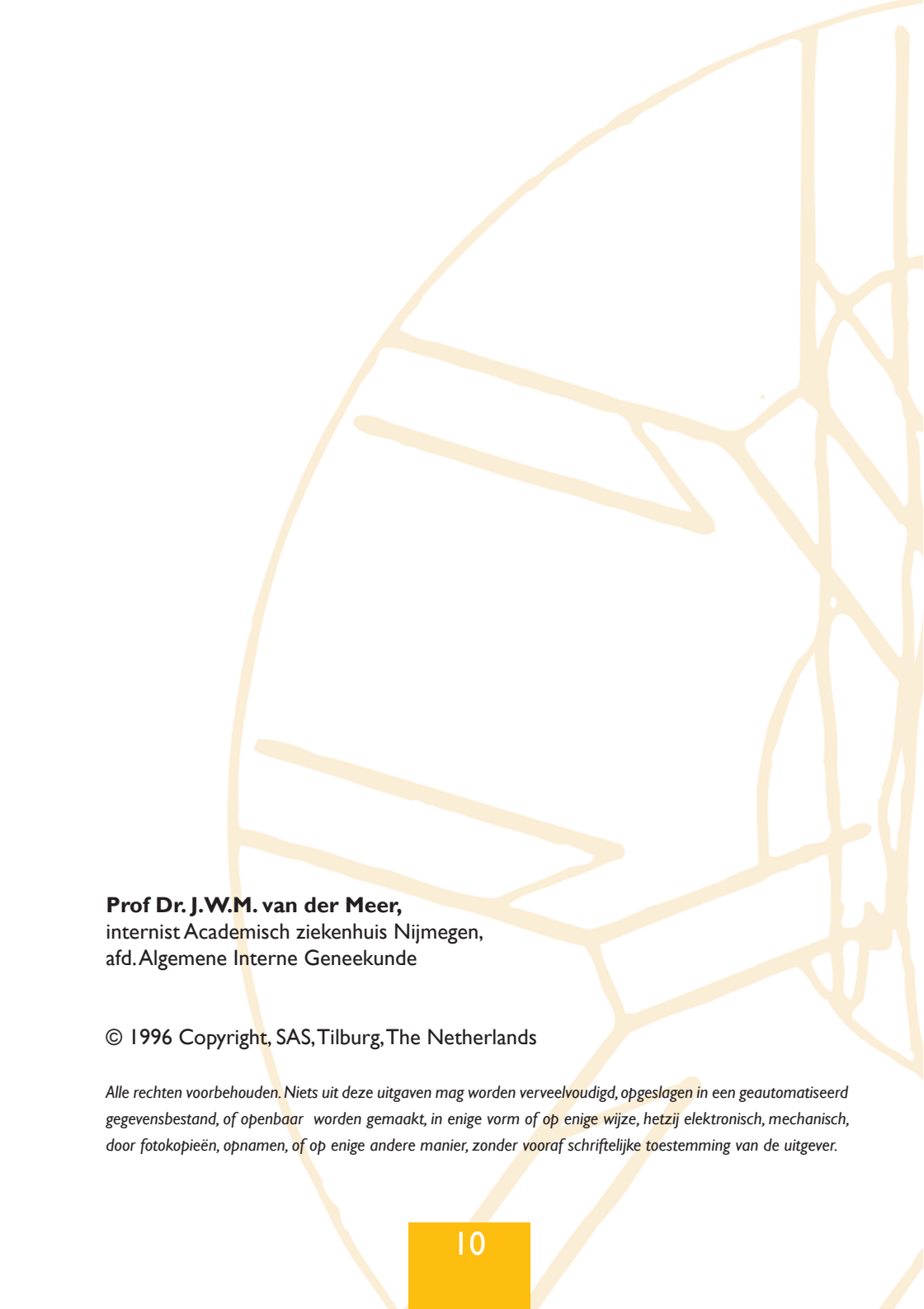
De hoeksteen in de behandeling van de agammaglobulinemie is de toediening van gammaglobuline. Sinds injecties met gammaglobuline in de spier (intramusculaire injectie) worden gegeven, bereiken de meeste patiënten met een erfelijke, aangeboren vorm van agammaglobuline de volwassen leeftijd. Hoewel het 16% gammaglobuline voor intramusculaire toediening meestal in een hoeveelheid van 25 mg IgG per kg lichaamsgewicht per week (dit is 0,5 ml per 3 weken) werd gegeven, nemen we op grond van een Engels onderzoek aan dat de dubbele dosering, d.w.z. 1 ml gammaglobuline per kg lichaamsgewicht gammaglobuline 16% per 3 weken de infecties beter voorkomt. Voor een volwassene is een dergelijke dosis gammaglobuline nauwelijks in de vorm van intramusculaire injecties te verdragen. Om die reden geven wij thans de voorkeur aan toediening van gammaglobuline in de ader (intraveneuze toediening) of onderhuids (subcutane toediening). Voor intraveneuze toediening wordt een ander gammaglobulinepreparaat gebruikt dan voor intramusculaire en subcutane toediening. Toediening van het intramusculaire/subcutane preparaat intraveneus is levensgevaarlijk. De intraveneuze toediening vindt plaats door middel van een infuus; de gammaglobuline-oplossing (6%) wordt in ongeveer 1 uur toegediend. De gebruikelijke dosering voor een volwassene is 9 à 12 gram per 14 dagen. Het infuus wordt op de polikliniek of dagverpleging van het ziekenhuis door de huisarts, door de patiënt zelf of een partner of familielid toegediend.

De onderhuidse toediening wordt gebruikt bij kinderen, mensen die moeilijk te prikken zijn en mensen met bijwerkingen op intramusculair of intraveneus gammaglobuline. Met behulp van een pompje dient de patiënt zichzelf thuis het gammaglobuline toe. De toediening vergt een aantal uren.



De Nederlandse intraveneuze gammaglobulinepreparaten en de intramusculaire gammaglobulinepreparaten zijn vrij van virus (zoals virussen die leverontsteking kunnen geven en het virus dat AIDS veroorzaakt).

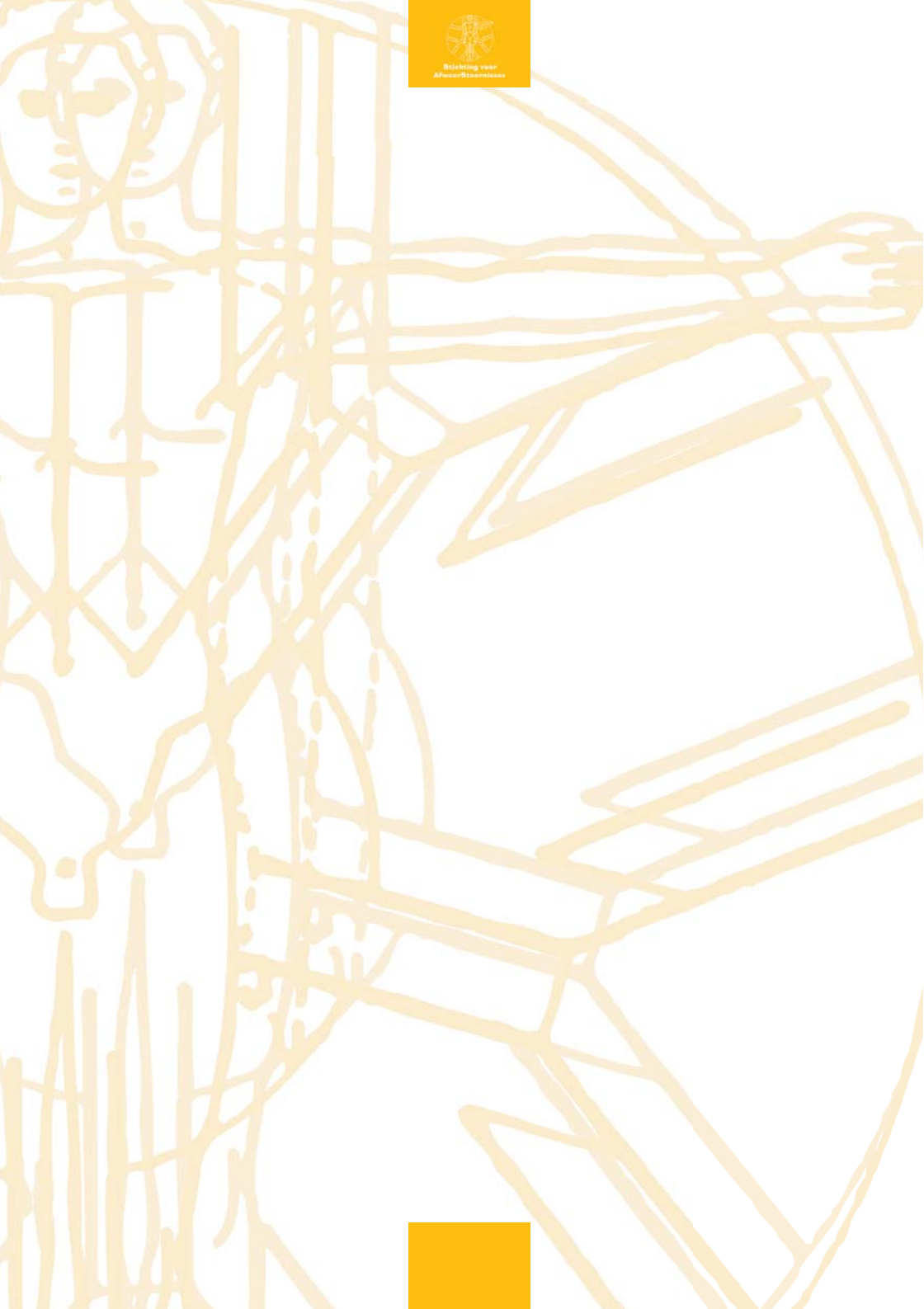
Behalve de toediening van gammaglobuline is de behandeling van infecties belangrijk. Toediening van de juiste antibiotica in de juiste dosering op het juiste moment is hier geboden. Onderhoudsbehandeling met antibiotica is meestal niet noodzakelijk. Voor een neusbijholte ontsteking kan kaakspoeling en soms een operatief ingrijpen nodig zijn. Wanneer er bronchiectasieën aanwezig zijn is fysiotherapie zinvol om de luchtwegen zo schoon mogelijk te houden. Wanneer de bronchiectasieën op één plaats in de long aanwezig zijn, kan operatieve verwijdering ervan uitkomst brengen. Zoals eerder reeds werd aangegeven dient men bedacht te zijn op de aanwezigheid van *Giardia lamblia* in de darm. Behandeling met medicijnen is hiervoor aangewezen. Met goede behandeling is er een zeer goede levensverwachting voor de patiënt met agammaglobulinemie. In de toekomst zal het waarschijnlijk mogelijk zijn de stoornis van de B cellen op te heffen, maar tot zover zal de behandeling bestaan uit gammaglobuline toediening en de andere genoemde maatregelen om infecties te voorkomen en te behandelen. Bij de erfelijke vormen van agammaglobulinemie is er inmiddels veel bekend over de genetische achtergrond van de ziekte. Hiervoor kan een genetisch advies gevraagd worden, zeker wanneer er kinderwens is.



**Prof Dr. J.W.M. van der Meer,**  
internist Academisch ziekenhuis Nijmegen,  
afd. Algemene Interne Geneeskunde

© 1996 Copyright, SAS, Tilburg, The Netherlands

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgaven mag worden veeelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of op enige andere manier, zonder vooraf schriftelijke toestemming van de uitgever.*





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

M: [info@stichtingvoorafweerstoornissen.nl](mailto:info@stichtingvoorafweerstoornissen.nl)

T: 06-28953295