

Tabel 1. Klinische presentaties die kunnen wijzen op een afweerstoornis; verwijzing naar de diagnostiekschema's

	Klinische presentatie	Ga naar	Toelichting
1	Recidiverende infecties van de luchtwegen en het KNO-gebied	Schema 1	Meestal is er geen sprake van een afweerstoornis. Sluit meer frequente niet-immunologische problemen eerst uit, behalve bij een positieve familie-anamnese.
2	Niet-gedijen ('failure-to-thrive') van een jong kind	Schema 2	Slechts af en toe is er sprake van een, meestal ernstige, afweerstoornis. De prognose hangt af van een snelle diagnose. Stel immunologische diagnostiek niet uit tot andere oorzaken zijn uitgesloten.
3	Recidiverende pusvormende infecties	Schema 3	Veel voorkomend is - vaak iatrogene - neutropenie; fagocytenfunctiestoornissen zijn zeldzaam.
4	Ongewone of ongewoon ernstig verlopende infecties	Schema 2	Slechts af en toe is sprake van een, meestal ernstige, afweerstoornis. De prognose hangt af van een snelle diagnose. Stel immunologische diagnostiek niet uit tot andere oorzaken zijn uitgesloten.
5	Recidiverende infecties met hetzelfde soort pathoogeen	Intracellulaire bacteriën: schema 2, fase 2. Meningococci: schema 1 Candida: schema 2 en 3 Gekapselde bacteriën: schema 1 Virussen: schema 2	Vaak zal geen sprake zijn van een afweerstoornis. Maar indien aanwezig kan deze levensbedreigend zijn. Screenend onderzoek is daarom nodig. Denk bij sepsis met gekapselde bacteriën aan asplenie (echo).
6	Auto-immuun of chronisch inflammatoire ziekte; lymfoproliferatie	Afhankelijk van uitslagen van immunologische screening	Bepaal zo nodig: IgG, IgA, IgM, CH50, leukocytdifferentiatie, lymfocytensubpopulaties, acute fase eiwitten tijdens infectie, orgaanspecifiek panel van auto-antistoffen.
7	Typische combinatie van symptomen in een klinisch syndroom	Afhankelijk van uitslagen van immunologische screening	Bepaal zo nodig: IgG, IgA, IgM, lymfocytensubpopulaties, leukocytdifferentiatie, tests voor syndroomdiagnose.
8	Angio-oedeem	Schema 1, fase 3	DD allergie, maligniteit, auto-immuniteit, gebruik ACE-remmers.

Tabel 2. Aan leeftijd gerelateerde referentiewaarden van immunoglobulinen en IgG-subklassen (bewerking van eerdere gegevens)¹ in serum (in g/l).

Kinderen ²	IgG	IgA	IgM	
Pasgeborenen ³	6,1 - 15,4	0,01 - 0,04	0,06 - 0,3	
3 maanden	1,7 - 5,6	0,05 - 0,5	0,3 - 1,0	
6 maanden	2,0 - 6,7	0,08 - 0,7	0,3 - 1,0	
1 jaar	3,3 - 11,6	0,1 - 1,0	0,4 - 1,7	
2 - 6 jaar	4,0 - 11,0	0,1 - 1,6	0,5 - 1,8	
7-12 jaar	6,0 - 12,3	0,3 - 2,0	0,5 - 2,0	
Volwassenen ¹	7 - 16	0,7- 4	0,4 - 2,3	
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
0 - 1 maanden	2,4 - 10,6	0,8 - 4,1	0,14 - 0,55	0,04 - 0,6
1 - 6 maanden	1,8 - 7,0	0,4 - 2,1	0,14 - 0,70	< 0,03 - 0,4
6 mnd - 2 jaar	2,2 - 8,2	0,4 - 2,4	0,15 - 1,0	< 0,03 - 0,6
2 - 7 jaar	3,5 - 10,0	0,6 - 3,5	0,14 - 1,3	< 0,03 - 1,2
7 - 18 jaar	3,8 - 10,0	0,9 - 5,0	0,15 - 1,5	< 0,03 - 2,1

Tabel 3. Aan leeftijd gerelateerde referentiewaarden van lymfocytensubpopulaties (p₁₀ – p₉₀)⁴

Lymfocytensubpopulatie	neonaat	1 wk -2 mnd	2 - 5 mnd	5 - 9 mnd	9 - 15 mnd	15 - 24 mnd	2 - 5 jr	5 - 10 jr	10 - 16 jr	volw.
Lymfocyten	2,2 - 6,9	4,0 - 11,3	3,9 - 8,6	4,0 - 9,0	3,1 - 8,7	3,4 - 8,9	2,3 - 5,6	1,6 - 4,3	1,3 - 3,0	1,1 - 2,5
CD19+ B-lymfocyten	0,2 - 1,0	0,3 - 1,7	0,8 - 2,6	0,8 - 2,2	0,7 - 2,4	0,9 - 2,5	0,4 - 1,5	0,3 - 0,7	0,2 - 0,5	0,1 - 0,4
CD3+ T-lymfocyten	1,1 - 4,2	2,8 - 6,5	2,4 - 5,6	2,7 - 6,1	1,8 - 5,9	2,2 - 5,5	1,4 - 3,6	1,1 - 2,8	1,0 - 2,0	0,7 - 1,9
CD3+ /CD4+ helper T-lymfocyten	0,8 - 2,9	2,1 - 4,9	1,6 - 4,2	1,7 - 4,1	1,3 - 4,1	1,1 - 3,6	0,7 - 2,0	0,5 - 1,8	0,5 - 1,3	0,4 - 1,3
CD3+/CD8+ cytotoxische T-lymfocyten	0,3 - 1,8	0,5 - 1,6	0,7 - 1,5	0,7 - 1,8	0,5 - 1,6	0,5 - 1,8	0,5 - 1,4	0,4 - 1,2	0,3 - 0,8	0,2 - 0,7
CD3+/TCRγδ+ T-lymfocyten	0,03 - 0,2	0,02 - 0,2	0,08 - 0,3	0,09 - 0,3	0,07 - 0,4	0,08 - 0,5	0,1 - 0,3	0,07 - 0,5	0,04 - 0,2	0,02 - 0,2
CD3-/CD16,56+ NK-cellen	0,2 - 1,8	0,3 - 0,8	0,2 - 0,9	0,2 - 0,8	0,2 - 0,9	0,1 - 1,1	0,1 - 0,7	0,1 - 0,6	0,1 - 0,7	0,1 - 0,4

Tabel 4. Beperkt protocol voor fagocyten-functietests

‘Oxidatieve burst’ en flowcytometrie
Nitroblue tetrazolium test (NBT) na stimulatie (PMA, LPS) Chemoluminescentietest Flowcytometrische analyse met dihydrorhodamine (DHR) Immunofenotypering (CD18, CD11)
Chemotaxie, granulainhoud, bacteriedodend, fagocytose
Migratie naar een chemoattractant (b.v. FMLP) Immunohistochemie van granulainhoud, electronen-microscopie Bacteriedodend (b.v. van Staphylococcus aureus) Fagocytose (b.v. zymosanopname)

Tabel 5. Beperkt protocol voor immunofenotypering van lymfocytensubpopulaties en in-vitro lymfocytenproliferatietests

Bepaal het absoluut aantal van de volgende lymfocytensubpopulaties en vergelijk deze met de aan leeftijd gerelateerde referentiewaarden			
CD3+	T-lymfocyten	CD3+ / CD4- / CD8-	‘Dubbel-negatieve’ T cellen
CD3+ / CD4+	Helper-T-lymfocyten	CD3+ / TCRγδ+	Subpopulatie van T-lymfocyten
CD3+ / CD8+	Cytotoxische T-lymfocyten	CD19+ of CD20+	B lymfocyten
CD3+ / HLA-DR+	Geactiveerde T-lymfocyten	CD3- / CD16+ en/of CD56+ NK-cellen	
Bepaal de ³ H-thymidineopname (of CFSE of activatiemarkers) na stimulatie volgens onderstaand schema en vergelijk met monsters van gezonde, bij voorkeur op leeftijd gematchte, controlepersonen			
Mitogenen (b.v. PHA, PMA+ionomycine, PWM) Overweeg monoclonale antistoffen (b.v. CD2 ±CD28, CD3 ±CD28) Antigenen (b.v. tetanus, na boostervaccinatie) Overweeg allogene cellen			
N.B. bij lymfopenie altijd testen met vast aantal cellen uit geïsoleerde lymfocytenfractie			

Bronnen

De schema’s, tabellen en begeleidende tekst zijn gebaseerd op: E. de Vries for the Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. Clin Exp Immunol 2006;145:204-14. Dit is een vervolg op: De Vries E, Kuijpers TW, van Tol MJD, van der Meer JWM, Weemaes CMR, van Dongen JJM. Immunologie in de medische praktijk. XXXIV. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: inleiding. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144(46):2192-6 en de Vries E, Kuijpers TW, van Tol MJD, van der Meer JWM, Weemaes CMR, van Dongen JJM. Immunologie in de medische praktijk. XXXV. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: onderzoeksprotocollen voor patiënten met opportunistische of recidiverende ernstige infecties, sterke vermagering en niet-gedijen (‘failure to thrive’). Ned Tijdschr Geneesk 2000;144(46):2197-203.

Uitgangspunten

De klinische presentatie van de patiënt (tabel 1) is steeds het uitgangspunt. Gebaseerd op die klinische presentatie wordt een keuze voor 1 van de 3 diagnostische schema’s gemaakt, dat vervolgens gefaseerd wordt doorlopen. Op geleide van de bevindingen in de eerste stappen wordt alleen bij patiënten bij wie een afweerstoornis waarschijnlijker is, of wanneer uitsluiten van een afweerstoornis in een vroeg stadium prognostisch belangrijk is, overgegaan tot de verdere stappen met geavanceerder diagnostiek (aangegeven door de donker gekleurde balken in de schema’s), meestal na overleg met een klinisch immunologisch werkzame kinderarts of internist of met een medisch immunoloog.

Schema 1

Slechts een klein deel van de grote groep patiënten met recidiverende luchtweg- en KNO-infecties zal daadwerkelijk lijden aan een afweerstoornis. Vandaar dat in fase 1 van de diagnostiek de nadruk ligt op het uitsluiten van andere veelvoorkomende aandoeningen, tenzij in de familie afweerstoornissen voorkomen. In geval van een afweerstoornis, betreft deze meestal een stoornis in de specifieke antistofvorming, of soms een stoornis in het complementsysteem. Beide leiden namelijk tot een verminderde opsonisatie van bacteriën, die daardoor minder gemakkelijk worden gefagocyteerd. Dit wordt getest in fase 2 en 3. Meestal worden daarbij geen afwijkingen gevonden en kan een afwachtend beleid worden gevoerd. Bij een slechte klinische conditie van de patiënt, of als er wel afwijkingen gevonden worden, wordt in fase 3 en 4 verdergaand onderzoek verricht en een eventueel defect nader geklassificeerd. Bij blijvende klachten wordt geadviseerd het onderzoek ondanks eerdere normale bevindingen na enige tijd te herhalen of uit te breiden (fase 4).

Schema 2

Bij de veel kleinere groep patiënten met ongebruikelijke of opportunistische infecties en/of een ernstige algemene conditionele achteruitgang zal het relatief vaker gaan om een, meestal ernstige, afweerstoornis. In deze patiëntengroep is vooral een T-lymfocyttaire stoornis te verwachten. Hierbij kunnen T-lymfocyten ontbreken, niet goed functioneren, of niet goed communiceren met b.v. macrofagen. Zelfs bij normale aantallen lymfocyten en hun subpopulaties kunnen functionele tests afwijkende uitslagen en aanvullende informatie geven. In fase 1 worden SCID en AIDS zo snel mogelijk uitgesloten, en worden andere differentiaaldiagnostische mogelijkheden uitgewerkt. Als geen oorzakelijke diagnose wordt gevonden en de problemen blijven bestaan wordt fase 2 uitgevoerd. In fase 3 wordt het defect nader gekarakteriseerd.

Schema 3

Dit schema is gericht op het analyseren van patiënten met recidiverende infecties met pusvormende bacteriën, gisten en schimmels van oppervlakten zoals de huid, van interne organen (lever, longen) en botten. Dit klinische beeld vertoont overlap met de instroomcriteria voor schema 1 en 2. Daarom is een verwijzing naar deze schema’s opgenomen in schema 3. Bij de patiëntengroep in schema 3 is vooral een fagocytenstoornis te verwachten. Deze wordt meestal veroorzaakt door een verminderd aantal fagocyten door iatrogene oorzaken of als auto-immuunfenomeen. Vandaar dat fase 1 bestaat uit bepaling van het aantal granulocyten. Slechts zelden zal een functionele stoornis van de fagocyten worden gevonden.

Correspondentie/inlichtingen

Mw. Dr. E. de Vries, kinderarts-immunoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis locatie Groot Ziekengasthuis, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 90153, 5200 ME ‘s-Hertogenbosch.



Sanquin

Sanquin Plasmaproducten
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
Telefoon: 020-512 33 55
Fax: 020-512 35 35
E-mail: marketing@sanquin.nl
www.sanquin.nl



Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis

Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists.
Clin Exp Immunol 2006;145:204-14.



Informatie voor artsen

1. Bewerkt naar: Vademecum diagnostisch onderzoek. CLB, 1997, pp.208-9.
2. Bewerkt naar: Clinical Chemistry 1982;28:127.
3. Ontleend aan: European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry 1996;34:517.
4. W. M. Comans-Bitter et al., Rotterdam, 2006. Bewerkt naar: W. M. Comans-Bitter et al., Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. J Pediatr 1997;130:388-93.

Schema 1:immunologisch onderzoek bij recidiverende infecties, voornamelijk van de luchtwegen en het KNO-gebied

Verwekkers: 1.gekapselde extracellulaire bacteriën, m.n. Haemophilus influenzae type b, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis
2.soms enteroviridae (Echovirus, poliovirus) of Giardia lamblia

FASE 1: Sluit niet-immunologische diagnoses uit; bij positieve familie-anamnese: ook meteen fase 2

1	- astma/COPD (denk aan CF) - lokale obstructie in het KNO gebied - ijzergebreksanemie	→ behandelen → behandelen → behandelen	} probleem over? → stop, anders naar fase 2

FASE 2: Sluit ernstige antistofdeficiëntie en neutropenie uit

2	- bloedbeeld + differentiatie (trombocytenvolume, absoluut aantal lymfocyten, neutrofiele en eosinofiele granulocyten) - IgG, IgA en IgM (tabel 2)
	Alleen recidiverende luchtweg- en KNO-infecties: wacht 3–6 mnd; naar fase 3 als problemen blijven bestaan
	Ernstige hypo- of agammaglobulinemie: → naar fase 3. Verlaagde waarde van ≥1 isotype en/of IgA-deficiëntie: → naar fase 3, linkerkolom. Recidiverende meningokokkeninfecties: → naar fase 3. Neutropenie: → naar schema 3, fase 2. Laag trombocytenvolume: → naar schema 2

FASE 3: Antistofdeficiëntie en complementdeficiëntie

3	Geen of milde afwijkingen in fase 2	Ernstige hypo- of agammaglobulinemie
	-specifieke antistofproductie voor en 3-4 weken na vaccinatie met tetanus en tevens ongeconjugiseerd pneumokokkenvaccin als ≥ 2-3 jaar -overweeg IgG-subklassen (tabel 2) -CH50 en AP50; overweeg MBL -bij angio-oedeem: C1-inhibitor, C4 tijdens episode	-lymfocytensubpopulaties (tabel 3 en 5) -overweeg lymfocytenproliferatietests (tabel 5) -specifieke antistofbepaling bij hypogammaglobulinemie -genetisch onderzoek -uitsluiten hyper-IgM syndroom
	Denk aan andere oorzaken zoals lymfoïde maligniteiten, immunoglobulineverlies (urine, faeces), bijwerkingen van medicijnen	

FASE 4: Follow-up en definitieve diagnose

4	Geen afwijkingen in fase 3: → vervolgen zolang klinische problemen blijven bestaan	Antistoffen afwijkend	Complement afwijkend
	Indien nog problemen na 1-2 jaar: -IgG, IgA en IgM; eventueel IgG-subklassen (tabel 2) - overweeg lymfocytensubpopulaties (tabel 5) - overweeg schema 3	- lymfocytensubpopulaties (tabel 3 en 5) - eventueel lymfocyten-proliferatietests (tabel 5) -uitsluiten hyper-IgM syndroom -onderzoek de familie -overweeg de mogelijkheden van genetisch onderzoek -denk aan chromosomale afwijkingen en syndromen	-bepaling individuele complement factoren - ANA -bij angio-oedeem: C1-inhibitorfunctie (bij normale spiegel)
	Indien nog problemen na 5 jaar: - specifieke antistofproductie voor en 3-4 weken na vaccinatie met tetanus en ongeconjugiseerd pneumokokkenvaccin	Diagnose bij uitsluiting: CVID	
	Denk aan ciliaire dyskinesie, IRAK4 (zeldzaam)		

Schema 2:immunologisch onderzoek bij A: Ongebruikelijke of opportunistische infecties

Verwekkers: 1.intracellulaire bacteriën, o.a. Mycobacterium spp. (incl. BCG), Listeria monocytogenes, Salmonella spp.
2.virussen
3.gisten en schimmels (o.a. Candida spp., Aspergillus fumigatus, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jiroveci)
4.parasitair (o.a. toxoplasma, Isospora belli, Microsporidium spp.)

B: Algemene malaise, sterke vermagering of slecht gedijen

(‘failure-to-thrive’, chronische diarree/malabsorptie, dermatitis, spruw)

FASE 1: Sluit SCID en AIDS zo snel mogelijk uit

1	- bloedbeeld + differentiatie (trombocytenvolume, absoluut aantal lymfocyten, neutrofiele en eosinofiele granulocyten) - IgG, IgA en IgM (tabel 2) - lymfocytensubpopulaties (tabel 5) - HIV-tests
	Ernstige hypo- of agammaglobulinemie en/of lymfocytopenie: → naar fase 2. Start behandeling in overleg met centrum als HIV-positief. Sluit andere oorzaken uit. <u>Geen diagnose en probleem niet over: → naar fase 2</u>

FASE 2: Identificeer de immunodeficiëntie

2	Vermoeden van (S)CID	Vermoeden van T-lymfocytaire communicatie-stoornis met macrofagen
	- lymfocytenproliferatietests (tabel 5) - lymfocytensubpopulaties uitgebreid protocol - IgG-subklassen, vaccinatieresponsen en M-proteïnen bij hypogammaglobulinemie	- T-lymfocyt - macrofaag communicatie (IL12, IL12-receptor, IFN-γ-receptor, STAT1)

FASE 3: Werk de bevindingen nader uit

3	Vaststellen definitieve diagnose en therapie
	Gebruik zo nodig de volgende bepalingen om tot een definitieve diagnose te komen: - CD40(L), STAT1, IkBα - metabool onderzoek (ADA/PNP) - α-foetoproteïne - X-pijpbeenderen bij kleine gestalte of disproportie - chromosomen onderzoek; radiosensitiviteit; 22q11deletie - in vitro cytokine/interleukine productie - gericht genetisch onderzoek (afhankelijk van laboratoriumresultaten) - in vivo functie testen (neo-antigeen stimulatie) - beenmergpunctie en/of biopt lymfklier - NK-cel cytotoxiciteit - clonaliteit (Vβ-geengebruik) Breng de klinische status goed in kaart: - virusdiagnostiek (kweken, PCR; o.a. EBV, CMV, VZV) - zoek naar opportunistische verwekkers (juiste kweektechniek; BAL; biopt) - onderzoek naar chimerisme/maternale cellen

Schema 3:immunologisch onderzoek bij ernstige recidiverende infecties, voornamelijk van de lichaamsoppervlakten (huid, mondholte en slijmvliezen) of inwendige organen (longen, lever) en botten

Verwekkers: 1.extracellulaire bacteriën, m.n. Staphylococcus aureus
2.gisten en schimmels (o.a. Candida spp., Aspergillus fumigatus)

FASE 1: Bepaal het aantal granulocyten

1	- bloedbeeld + differentiatie (absoluut aantal neutrofielen)
	Normaal aantal neutrofielen → naar fase 2 linkerkolom Neutrofilie → naar fase 2 rechterkolom Neutropenie → naar fase 2 tweede kolom van links bij geïsoleerde neutropenie en tweede kolom van rechts bij pancytopenie

FASE 2: Werk de bevindingen nader uit

2	Normaal aantal neutrofielen	Geïsoleerde neutropenie	Pancytopenie	Neutrofilie
	-IgG, IgA en IgM (tabel 2) -CH50 en AP50 - IgE Ga zo nodig verder met schema 1 of 2	- eventueel 3-6 weken lang 2-3 x per week bloedbeeld + differentiatie - infectiediagnostiek (EBV, CMV, HBV, HCV, parvo-virus; Salmonella, Shigella, Yersinia en Campylobacter)	- beenmergpunctie (morfologie, chromosomen, immunofenotypering) - botbiopt	- flowcytometrie (CD11, CD18 en sLeX expressie)
	Bij cyclische koorts			
	-ANA, ANCA -hyper IgD-syndroom (mevalonaatkinase) -denk aan FMF en andere periodieke koorts-syndromen	- medicatiegebruik? - auto-antistoffen - ANA, C3/C4, RF, ANCA, Coombs - IgG, IgA en IgM (tabel 2)		
	Bij blijvende problemen			
	- granulocytenfunctietests (tabel 4) - haaranalyse -genetisch onderzoek	- beenmerganalyse (morfologie, chromosomen, kweek) - mobilisatietests (G-CSF, prednison) - pancreasfunctie - metabool onderzoek		