

WERKBOEK
KINDERIMMUNOLOGIE

REEKS “WERKBOEKEN KINDERGENEESKUNDE”

Eindredacteur C.M.F. Kneepkens
VU University Press, Amsterdam

Werkboek Kindermaag-darm-leverziekten (1990; 3e druk 2014)
Supplement Werkboek Kindergastro-enterologie (1992)
Werkboek (Enterale en) parenterale voeding bij pasgeborenen
(1995; 3e druk 2012)
Werkboek Kinderhematologie (1995; 2e druk 2001)
Werkboek Enterale voeding bij kinderen (1997)
Werkboek Thuisbehandeling van kinderen (1998)
Werkboek Infectieziekten bij kinderen (1999; 2e druk 2008)
Werkboek Kindermishandeling (2000; 2e druk 2011)
Werkboek Importziekten bij kinderen (2000)
Werkboek Kinderlongziekten (2001; 2e druk 2012)
Werkboek Kindernefrologie (2002; 2e druk 2010)
Werkboek Kinderradiologie (2003)
Werkboek Kinderimmunologie (2004; 2e druk 2014)
Werkboek Ondersteunende behandeling in de kideroncologie (2005)
Werkboek Kinderallergologie (2006; 2e druk 2014)
Werkboek Kinderreumatologie (2e druk 2007, 2014)
Werkboek Neonatale gehoorscreening (2008)
Werkboek Kinderendocrinologie (2010)

In voorbereiding

Werkboek Zorg voor meervoudig beperkte kinderen
Werkboek Kinderradiologie (2e druk)
Werkboek Voeding bij zieke kinderen (2e druk)

Werkboek Kinderimmunologie

Onder redactie van E. de Vries, J.M. van den Berg, M. van der Burg,
G.J. Driessen, M. van der Flier en J.G. Noordzij

TWEEDE DRUK

**Sectie Pediatrische
Infectieziekten en
Immunologie van de
Nederlandse Vereniging
voor Kindergeneeskunde**

Deze uitgave is mogelijk gemaakt door financiële steun van Sanquin.

Dit boek is verschenen in de reeks 'Werkboeken kindergeneeskunde'
Eindredactie C.M.F. Kneepkens

VU University Press
De Boelelaan 1005
1081 HV Amsterdam

www.vuuniversitypress.com
info@vuuitgeverij.nl

ISBN 978 90 8659 690 4
Num 876

Zetwerk: JAPES, Amsterdam
Omslag: René van der Vooren, Amsterdam

© 2014 Sectie Pediatrische Infectieziekten en Immunologie van de
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Alle rechten voorbehouden.

VOORWOORD

In de afgelopen jaren is door de leden van de Sectie Pediatrische Infectieziekten & Immunologie van de NVK hard gewerkt aan de totstandkoming van de tweede druk van het *Werkboek Kinderimmunologie*. De redactie wil bij deze de auteurs en redactieleden van de vorige editie hartelijk danken voor hun inzet, waarop de auteurs en redactieleden voor deze tweede druk hebben kunnen voortbouwen. Dit werkboek is uitdrukkelijk bedoeld voor dagelijks, praktisch gebruik in de algemene kindergeneeskundige praktijk. Vandaar dat er bewust is gekozen voor een divers samengesteld redactieteam en voor auteurs afkomstig uit zowel academische als algemene patiëntenzorg, aangevuld met deskundigen uit laboratorium en wetenschappelijk onderzoek of een combinatie daarvan.

Kinderimmunologische aandoeningen zijn complex en relatief zeldzaam. Het belang van vroege herkenning en adequate diagnostiek en behandeling is echter groot. Met dit boek als leidraad kunnen algemeen kinderartsen en arts-assistenten in opleiding op efficiënte wijze immunologische problemen bij kinderen opsporen en behandelen, waar nodig in overleg met een in de immunologie gespecialiseerde kinderarts. Het werkboek heeft dan ook een op de praktijk gerichte indeling. Uitgebreidere informatie kan worden gevonden in tekstboeken en andere relevante literatuur. Waar nodig of nuttig, wordt verwezen naar andere Werkboeken (hematologie, infectieziekten, reumatologie) om overlapping zoveel mogelijk te voorkomen.

De kinderimmunologie als vakgebied is sterk in ontwikkeling. Het valt dan ook te verwachten dat een deel van de in deze uitgave bijeengebrachte kennis over enkele jaren achterhaald is, zodat actualisering nodig is. Opmerkingen en voorstellen voor verbetering zijn welkom bij de redactie, zodat deze in een volgende uitgave kunnen worden verwerkt.

De redactie dankt Frank Kneepkens voor de eindredactionele bewerking en Sanquin voor de financiële en logistieke steun bij het drukken en verspreiden van het boek. Wij hopen dat deze tweede druk van het *Werkboek Kinderimmunologie* wederom een plaats zal krijgen in het rijtje veelgebruikte

naslagwerken van de Nederlandse en Vlaamse kinderartsen en arts-assistenten.

's-Hertogenbosch, april 2014

Esther de Vries
Merlijn van den Berg
Mirjam van der Burg
Gertjan Driessen
Michiel van der Flier
Jeroen Noordzij

INHOUDSOPGAVE

Voorwoord		5
Medewerkers		7
Gebruikte afkortingen		11
Deel I: Inleiding		
Hoofdstuk	1 Aangeboren afweerstoornissen	17
	2 Secundaire afweerstoornissen	26
Deel II: Ziektebeelden		
Hoofdstuk	3 Gecombineerde afweerstoornissen	33
	4 Primaire antistofdeficiënties	37
	5 Syndromale primaire immunodeficiënties	43
	6 Immunodisregulatiesyndromen	50
	7 Granulocytenfunctiestoornissen	56
	8 Gestoorde aspecifieke afweer	61
	9 Periodiekekoortssyndromen	64
	10 Complementdeficiënties	74
Deel III: Diagnostiek		
Hoofdstuk	11 Immunoglobulinen	81
	12 Specifieke antistofproductie	89
	13 Complement	93
	14 Immunofenotypering	99
	15 Lymfocytenfuncties	105
	16 Granulocytenfuncties	107
	17 DNA-diagnostiek	111
Deel IV: Therapie en preventie		
Hoofdstuk	18 Vaccinaties	119
	19 Infectiepreventie	125

20	Gammaglobuline	130
21	Cytokinen en groeifactoren	135
22	Stamceltransplantatie	137
23	Beleid bij asplenie	142
	Register	145

MEDEWERKERS

- Dr. P.A. Baars**, medisch immunoloog
AMC, Amsterdam
- Dr. M.R. Batstra**, medisch immunoloog
Reinier de Graaf Groep, Delft
- Dr. J.M. van den Berg**, kinderarts-reumatoloog/immunoloog
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Dr. J.J. Boelens**, kinderarts-oncoloog/immunoloog
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. R.G.M. Bredius**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
Willem-Alexander KJC, LUMC, Leiden
- Dr. M. van der Burg**, werkgroep leider primaire immunodeficiënties
Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. L. van de Corput**, medisch immunoloog,
Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. ir. M. van Deuren**, internist-infectioloog
Amalia Kinderziekenhuis, Radboudumc, Nijmegen
- Prof. dr. J.J.M. van Dongen**, arts-medisch immunoloog
Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. G.J.A. Driessen**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
Erasmus MC-Sophia, Rotterdam
- Dr. M. van der Flier**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
Amalia Kinderziekenhuis, Radboudumc, Nijmegen
- Dr. J. Frenkel**, kinderarts
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. E.J.A. Gerritsen**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
Admiraal De Ruyter Ziekenhuis, Goes
- Dr. D. Hamann**, medisch immunoloog
Sanquin Research en Landsteiner Laboratorium, Amsterdam
- Dr. N.G. Hartwig**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
Sint Franciscus Ziekenhuis, Rotterdam

- Prof. dr. T.W. Kuijpers**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Dr. A.C. Lankester**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
Willem-Alexander KJC, LUMC, Leiden
- Dr. E.M.M. van Leeuwen**, immunoloog
AMC, Amsterdam
- Dr. J.M. van Montfrans**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. J.G. Noordzij**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
Reinier de Graaf Groep, Delft
- Prof. dr. ir. G.T. Rijkers**, celbioloog en medisch immunoloog
University College Roosevelt, Middelburg.
- Dr. A. Roos**, medisch immunoloog
Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Prof. dr. D. (Dirk) Roos**, biochemicus
Sanquin Research Instituut CLB, Amsterdam
- Prof. dr. E.A.M. Sanders**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Dr. A. Simon**, internist-infectioloog,
Radboudumc, Nijmegen
- Dr. M.J.D. van Tol**, immunoloog
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. A.T.J. Tool**, teamleider diagnostiek fagocytenlaboratorium
Sanquin, Amsterdam
- Prof. dr. E. de Vries**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dr. C.M.R. Weemaes**, kinderarts-immunoloog n.p.
Radboudumc, Nijmegen.
- Dr. A. Warris**, kinderarts-infectioloog/immunoloog
School of Medicine and Dentistry, University of Aberdeen, U.K.

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ADA	Adenosinedeaminase
ALPS	Auto-immuunlymfoproliferatief syndroom
ANA	Antinucleaire antistoffen
AP50	Screeningstest voor alternatieve complementactiveringsroute
ATG	Antithymocytenoglobuline
BSE	Bezinkingssnelheid van de erythrocyten
CAPS	Cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CFSE	Carboxyfluoresceïnesuccinimidylester
CGD	Chronische granulomateuze ziekte
CH50	Screeningstest voor klassieke complementactiveringsroute
CINCA	Chronisch infantiel neurologisch, cutaan en artritisyndroom
CMV	Cytomegalovirus
CRP	C-reactieve proteïne
CVID	<i>Common variable immunodeficiency</i>
EBV	Epstein-barrvirus
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FCAS	Familair koude-auto-inflammatoir syndroom
FMF	Familiaire mediterrane koorts
FSC	Voorwaartse lichtverstrooiing (<i>forward scatter</i>)
G-CSF	Granulocytenkoloniestimulerende factor
GVHD	<i>Graft-versus-host-ziekte</i>
HHV	Humaan herpesvirus (6, 8)
Hib	<i>H. influenzae</i> type b
HLA	Humaan leukocytenantigeensysteem
HLH	Hemofagocytair lymfocytose
HPV	Humaan papillomavirus
(HR)CT	(Hogeresolutie)computertomografie
HSV	Herpes simplexvirus
HTLV	Humaan lymfotropisch virus

HUS	Hemolytisch-uremisch syndroom
IFN	Interferon
Ig	Immunoglobuline (A, D, E, G, M)
IL	Interleukine
IVIG	Intraveneus toegediend immunoglobuline
LAD	Leukocytenadhesiedeficiëntie
MAC	<i>Membrane-attack complex</i>
MBL	Mannosebindend lectine
MKD	Mevalonaatkinasedeficiëntie
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
MRI	Kernspintomografie
mRNA	Boodschapper-RNA
NBT	Nitroblauwtetrazolium
NEMO	<i>Nuclear factor κB essential modulator</i>
NOMID	Neonatale multisystemische inflammatoire ziekte
NSAID	Niet-steroïdale ontstekingsremmer (prostaglandinesynthetaseremmer)
PAF	Plaatjesactiverende factor
PAPA	(Syndroom van) purulente artritis, pyoderma en acne
PBMC	Uit perifeer bloed geïsoleerde mononucleaire cellen
PCP	<i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie
PCR	Polymerasekettingreactie
PFAPA	(Syndroom van) periodieke koorts, afteuze stomatitis, faryngitis en lymfadenitis
PID	Primaire immunodeficiëntie
RAG	Recombinatieactiveringsgen
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne
RVP	Rijksvaccinatieprogramma
SCID	Ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (<i>severe combined immunodeficiency</i>)
SCT	Stamceltransplantatie
SD	Standaarddeviatie
SLE	Systemische lupus erythematoses
SPAD	Specifieke polysacharideantistofdeficiëntie
SSC	Zijwaartse lichtverstrooiing (<i>side scatter</i>)
Th	T-helper(cel)
THI	Voorbijgaande hypogammaglobulinemie van de kinderleeftijd (<i>transient hypogammaglobulinemia of infancy</i>)
TLR	<i>Toll-like</i> receptor
TNF	Tumornecrosefactor (alfa)

Gebruikte afkortingen

TRAPS	TNF-receptorgeassocieerd periodiek syndroom
VZV	Varicella-zostervirus
XLA	X-gebonden agammaglobulinemie
XLP	X-gebonden lymfoproliferatief syndroom

Deel I: INLEIDING

Hoofdstuk 1

AANGEBOREN AFWEERSTOORNISSEN

E. de Vries en G.J.A. Driessen

Inleiding

Bij kinderen met een aangeboren afweerstoornis (primaire immunodeficiëntie, PID) leidt verstoorde ontwikkeling en functie van het immuunsysteem tot toegenomen gevoeligheid voor infecties. Sommige PID's presenteren zich echter niet zozeer met recidiverende of ongewone infecties, maar met een auto-immuunaandoening of een lymfoproliferatieve ziekte. PID's zijn door het *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies* onderverdeeld in acht categorieën, afhankelijk van het betrokken afweerproces. Tabel 1-1 geeft enkele voorbeelden van aandoeningen die onder deze categorieën vallen. Antistofdeficiënties vormen qua frequentie van voorkomen verreweg de grootste groep. Omdat de afzonderlijke PID's relatief zeldzaam zijn, wordt er niet altijd aan gedacht; als groep komen ze echter vaker voor dan meestal wordt aangenomen. Tijdige herkenning kan irreversibele schade voorkomen, zoals gehoorverlies en bronchiectasieën bij antistofdeficiënties en overlijden bij ernstige T-lymfocyttaire stoornissen.

De Nederlandse consensus betreffende de diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis van 2000 is in 2006 geadopteerd door de *European Society for Immunodeficiencies* (ESID); in 2011 is de meest recente versie gepubliceerd. Het uitgangspunt wordt gevormd door patroonherkenning op basis van de klinische presentatie van de patiënt (Tabel 1-2, Tabel 1-3). De schema's zijn stapsgewijs opgebouwd, zodat aanvullende diagnostiek gericht kan worden aangevraagd en oneigenlijke aanvragen kunnen worden vermeden. Met relatief eenvoudige diagnostiek kan een afweerstoornis in een vroeg stadium worden uitgesloten. De meer geavanceerde diagnostiek wordt beperkt tot patiënten bij wie een afweerstoornis meer waarschijnlijk is en wordt bij voorkeur ingezet in overleg met een immunologisch werkzame kinderarts of medisch immunoloog. Waar mogelijk wordt de diagnose bevestigd door genetische

Tabel 1-1. De categorieën van primaire immunodeficiënties¹

Gecombineerde deficiëntie van B- en T-lymfocyten

Ernstige gecombineerde immunodeficiëntie
X-gebonden hyper-IgM-syndroom (CD-40-liganddeficiëntie)

Antistofdeficiëntie staat op de voorgrond

X-gebonden agammaglobulinemie (XLA)
Late onset hypogammaglobulinemie
(*common variable immunodeficiency*, CVID)
Specifieke antistofresponsstoornis
(bijvoorbeeld betreffende pneumokokkenpolysachariden)
IgG-subklassedeficiënties
Selectieve IgA-deficiëntie

Andere goed gedefinieerde immunodeficiëntiesyndromen

Wiskott-aldrichsyndroom
Ataxia teleangiectasia
Hyper-IgE-syndroom

Immunodisregulatiesyndromen

Immunodeficiëntie met hypopigmentatie
Familiare hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH)
X-gebonden lymfoproliferatief syndroom
Auto-immuunlymfoproliferatief syndroom (ALPS)

Congenitale afwijkingen van fagocyten in aantal of functie

Ernstige congenitale neutropenie (kostmannsyndroom)
Cyclische neutropenie
Chronische granulomateuze ziekte

Stoornissen in de aspecifieke afweer

Anhidrotische ectodermale displasie met immunodeficiëntie
IL-1-receptorgeassocieerde kinase 4 (IRAK-4)-deficiëntie
Chronische mucocutane candidiasis

Auto-inflammatoire aandoeningen

Familiare mediterrane koorts (FMF)
Hyper-IgD-syndroom

Complementdeficiënties

Deficiëntie van een van de factoren uit de klassieke of alternatieve route
Hereditair angio-oedeem (C1-esterase-inhibitordeficiëntie)

¹: Indeling volgens het *International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiencies*.

analyse, wat niet alleen belangrijk is voor het stellen van de precieze diagnose, maar ook voor de bepaling van dragerschap en voor erfelijkheidsadviesing.

Voor de interpretatie van de uitslagen van het aanvullend onderzoek gebruikt men leeftijdsafhankelijke referentiewaarden. Het immuunsysteem is bij jonge kinderen immers nog in ontwikkeling, waardoor de referentiewaarden per leeftijdsgroep sterk verschillen. Voor functionele tests zijn geen leeftijdsafhankelijke referentiewaarden beschikbaar; de bevindingen worden daarom steeds vergeleken met die bij enkele tegelijkertijd geanalyseerde gezonde controles, liefst van ongeveer dezelfde leeftijd.

Recidiverende infecties van luchtwegen en kno-gebied

Recidiverende infecties van de luchtwegen en het kno-gebied komen ook bij gezonde jonge kinderen veel voor; 6 tot 8 keer per herfst-winterperiode is normaal en in zeker 80% van de gevallen betreft het virale infecties. Dat maakt het lastig om de patiënten bij wie een afweerstoornis een rol zou kunnen spelen te onderscheiden van gezonde kinderen. Als de infecties frequenter optreden of een ongewoon verloop hebben, moet aan een onderliggende oorzaak worden gedacht. De meest voorkomende predisponerende factoren zijn allergische constitutie, bronchiale hyperreactiviteit, lokale obstructie van het kno-gebied en combinaties daarvan. Ook het ontbreken van specifieke antistoffen en complementfactoren en defecten in aantal of functie van de fagocyten kunnen echter de oorzaak zijn. Men moet vooral aan een afweerstoornis denken als adequate behandeling niet tot verbetering van de klachten leidt en als het vooral recidiverende infecties betreft met kapselvormende bacteriën, zoals pneumokokken. Ook als vergelijkbare problematiek in de familie voorkomt, moet men aan de mogelijkheid van een aangeboren afweerstoornis denken. Sommige afweerstoornissen ontwikkelen zich in de loop van de tijd, waardoor het zinvol is om bij het persisteren van de klachten het afweeronderzoek te herhalen.

Recidiverende infecties van de luchtwegen en het kno-gebied worden vooral gezien bij mildere antistofdeficiënties, zoals IgA-deficiëntie, IgG-subklassedeficiënties en deficiëntie van specifieke polysaccharideantistoffen. Een enkele keer blijkt het om een ernstiger PID te gaan, bijvoorbeeld hypo- of agammaglobulinemie, een congenitale afwijking in aantal of functie van de fagocyten of een congenitale complementdeficiëntie. Aangezien eenmaal ontstane schade, zoals bronchiëctasieën, niet meer ongedaan kan worden gemaakt, moet niet te lang worden gewacht met verder onderzoek.

Tabel 1-2. Differentiaaldiagnose en eerste onderzoek bij vermoeden van een afweerstoornis¹

IMMUNODEFICIËNTIES	NIET-IMMUNOLOGISCH	EERSTE ONDERZOEK
Recidiverende luchtweginfecties en kno-infecties		
Antistofdeficiënties	Normale variatie (jonge kinderen)	Bloedbeeld en differentiatie
Fagocyten-deficiëntie	Astma, allergie, bronchiale hyperreactiviteit	Immunoglobuline (Ig) G, A, M
Hiv-infectie	Adenoïdhypertrofie	Lymfocytensubpopulaties (B-cellen aanwezig?)
Syndromen	Gastro-oesofageale refluxziekte	IgG-subklassen (bij hypogammaglobulinemie en bij persisterende problemen)
Wiskott-aldrichsyndroom	Aspiratie vreemd lichaam	Antistofrespons, CH50, AP50
Complementdeficiëntie	Cystische fibrose	
	Primaire ciliaire dyskinesie	
	Congenitale anomalie	
Groeivertraging (vaak met diarree, soms met ernstig eczeem)		
T-lymfocyten-deficiëntie (SCID)	Brede differentiaaldiagnose	Bloedbeeld en differentiatie; IgG, IgA, IgM
Hiv-infectie	(o.a. gastro-intestinaal, nefrologisch, pulmonaal, cardiaal)	Hiv-test Lymfocytensubpopulaties (T-cellen verlaagd?)
Recidiverende pyogene infecties		
Congenitale granulocyten-defecten (aantal, functie of beide)	Huidbeschadiging (eczeem, brandwond)	Bloedbeeld en differentiatie (bij cyclische koorts, 6 weken lang 3 x per week)
	Dragers van virulente stafylokokken	Fagocytenfunctietests (bij persisterende problemen zonder aangetoonde neutropenie, complementdeficiëntie of antistofdeficiëntie)
	Medicatiegerelateerde neutropenie	
	Allo-immuunneutropenie	
	Benigne neutropenie van de kinderteeltijd	
	(auto-immuunneutropenie)	
	Hematologische maligniteit	

Ongewone of ongewoon ernstig verloopende infecties

T-lymfocytendeficiëntie	Secundaire immunodeficiëntie (maligniteit, ondervoeding, chronische ziekte, immuunosuppressieve therapie)	Bloedbeeld en differentiatie IgG, IgA, IgM
Hiv-infectie		Hiv-test
Wiscott-aldrichsyndroom		Lymfocytensubpopulaties (T-cellen verlaagd?)
Defecten in de specifieke afweer		

Recidiverende infecties met hetzelfde type pathogeen

Gekapselde bacteriën: antistofdeficiëntie	Toegenomen blootstelling aan infecties	Als bij recidiverende luchtweginfectie (zie hierboven)
Meningokokken:	Inadequate behandeling eerste infectie	Bij meningokokkenziekte: CH50, AP50
complementdeficiëntie	Anatomische defecten (liquorlekkage)	Bij mycobacteriële infecties: consult immunoloog
<i>Candida</i> spp: T-lymfocytendeficiëntie		
Mycobacteriën: macrofaag-T-celinteractieprobleem		

Auto-immuunaandoeningen en chronische inflammatoire aandoeningen; lymfoproliferatie

CVID	Andere systemische auto-immuunziekten (zie <i>Werkboek kinderreumatologie</i>)	Afhankelijk van klinische presentatie
Hemofagocyttaire histiocytose		
Auto-immuunlymfoproliferatief syndroom		

Karakteristieke combinatie van syndromale kenmerken en klinische symptomen

DNA-herstelddefecten	Andere syndromale aandoeningen	Afhankelijk van klinische presentatie
Hyper-IgE-syndroom		
Microdeletie 22q11 (digeorgesyndroom)		

Angio-oedeem

C1-esteraseremmerdeficiëntie	Allergie, maligniteit, auto-immuunziekten	C1-esteraseremmer, C4, C1q
	Medicatiegerelateerd angio-oedeem	

¹: Gebaseerd op Vries E de, et al., 2012.

Tabel 1-3. Relatie tussen klinische presentatie van PID en pathogenen

Recidiverende luchtweginfecties en kno-infecties

Vooral extracellulaire bacteriën, zoals *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis*

Soms *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, groep A-streptokokken, *Mycoplasma pneumoniae*

Persisterende infecties (vaak met diarree, soms met ernstig eczeem)

Virussen, zoals cytomegalovirus (CMV), epstein-barrvirus (EBV), varicella-zostervirus (VZV), herpes simplexvirus (HSV), adenovirus, humaan herpesvirus (HHV) 8, humaan papillomavirus (HPV), molluscum contagiosum virus, respiratoir syncytieel virus

Schimmels en gisten: *Candida albicans* (oppervlakkige infecties), *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Pneumocystis jiroveci*

Parasieten: *Toxoplasma* spp., *Microsporidium* spp., *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*

Intracellulaire bacteriën, zoals *Mycobacterium* spp., *Salmonella* spp.

Chronische en recidiverende diarree

Campylobacter jejuni, *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, *Microsporidium* spp., *Cryptosporidium parvum*

Recidiverende pyogene infecties

Bacteriën, vooral *S. aureus*, soms *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Chromobacterium violaceum*, *Burkholderia* spp.

(Invasieve) schimmelinfecties

Candida albicans, *Aspergillus* spp.

Ongewone of ongewoon ernstig verlopende infecties

Intracellulaire bacteriën, zoals *Mycobacterium* spp., *Salmonella* spp.

Virussen: CMV, EBV, VZV, HSV, JC-virus, HPV

Schimmels en gisten: *Candida albicans*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Pneumocystis jiroveci*, *Nocardia* spp.

Parasieten: *Toxoplasma* spp., *Microsporidium* spp., *Cryptosporidium parvum*

Tabel 1-3. (vervolg)

Recidiverende infecties met eenzelfde type pathogeen

Intracellulaire bacteriën, zoals *Mycobacterium* spp., *Salmonella* spp.
Neisseria meningitidis, *N. gonorrhoeae*
Schimmels en gisten, zoals *Candida albicans*
Gekapselde bacteriën, zoals *Streptococcus pneumoniae*
Virussen

Auto-immuunaandoeningen en chronische inflammatoire aandoeningen; lymfoproliferatie

In het algemeen geen overmatige gevoeligheid voor infecties

Karakteristieke combinaties met syndromale kenmerken

Meerdere syndromen zijn geassocieerd met bepaalde vormen van immunodeficiëntie en de bijbehorende gevoeligheid voor infecties

Angio-oedeem

Bij auto-inflammatoire syndromen in het algemeen geen overmatige gevoeligheid voor infecties

Slecht gedijen, ongewone infecties

Opportunistische infecties, zoals *Pneumocystis jiroveci* (voorheen *P. carinii*)-pneumonie (PCP), komen bij gezonde kinderen zelden voor. Ze wijzen vrijwel altijd op een stoornis van de T-lymfocyten, bijvoorbeeld ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (*severe combined immunodeficiency*, SCID) of hiv-infectie. Hetzelfde geldt voor ongebruikelijk verlopende infecties met intracellulaire bacteriën, virussen, schimmels en parasieten. Kinderen met een SCID presenteren zich echter vaker met slecht groeien en chronische diarree, waardoor de differentiaaldiagnose uitgebreider is; afweerstoornissen zijn daarbij in een minderheid van de gevallen de oorzaak. Toch is het essentieel dat de diagnose SCID wordt gesteld voordat infecties de algemene conditie van het kind hebben ondermijnd. Dat bepaalt namelijk in hoge mate de prognose. De combinatie van hypogammaglobulinemie met een verlaagd aandeel lymfocyten in de leukocytendifferentiatie is zeer suggestief voor SCID, maar over het algemeen is voor de diagnose geavanceerd onderzoek nodig, zoals fenotypering van de lymfocyten en genetische analyse.

Bijzondere infecties

Ernstige en recidiverende infecties van huid en mucosale oppervlakken, invasieve infecties van longen, lever en skelet en sepsis kunnen een fagocytendefect als oorzaak hebben. Als het een eenmalige of mild verlopende infectie betreft, is verder immunologisch onderzoek alleen zinvol als de familieanamnese daartoe aanleiding geeft. Kwalitatieve en kwantitatieve fagocytendefecten presenteren zich op dezelfde manier. De meest voorkomende oorzaak van fagocyttaire disfunctie, met een incidentie van circa 1 : 10.000, is een tekort aan granulocyten (neutropenie). Omdat granulocyten een belangrijk deel van de leukocyten uitmaken, uit neutropenie zich vaak als leukopenie, maar een (bij kinderen niet zeldzame) gelijktijdige lymfocytose kan de neutropenie maskeren. Als het patroon van koorts en infecties een cyclisch patroon lijkt te vertonen, herhaalt men de bepaling van het granulocytengetal om de diagnose cyclische neutropenie niet te missen. In zeldzame gevallen is sprake van een fagocyttenfunctiestoornis als chronische granulomateuze ziekte (CGD).

Een bijzondere groep kinderen met verminderde weerstand zijn de kinderen met een oncologische aandoening. Hierbij wordt de mucosale barrièrefunctie vaak beschadigd door cytotoxische therapie, die bovendien recidiverende neutropenie veroorzaakt. Vaak hebben de micro-organismen nog een porte d'entrée in de vorm van een centrale lijn of andere intraveneuze toegang (Porth-a-Cath). Het spectrum aan verwekkers is anders dan bij congenitale fagocyttenstoornissen. Coagulasenegatieve stafylokokken, streptokokken van de viridansgroep en resistente gramnegatieve bacteriën, uitgeselecteerd door veelvuldig antibioticagebruik, zijn dan de belangrijkste pathogenen.

Andere presentaties van PID's

Niet bij alle PID's staan infecties al vanaf het begin op de voorgrond. Sommige PID's manifesteren zich primair met syndromale kenmerken. Bekende immunodeficiëntiesyndromen zijn het wiskott-aldrichsyndroom (WAS) en ataxia teleangiectasia. Bij andere aandoeningen staan auto-immuunproblemen, lymfoproliferatie of auto-inflammatoire processen op de voorgrond. Men moet zich bewust zijn van deze bijzondere presentatievormen van bepaalde PID's, om te voorkomen dat dergelijke diagnoses (te) laat worden overwogen. In toenemende mate komen verder stoornissen van de aspecifieke afweer aan het licht, zich meestal uitend in gevoeligheid voor bepaalde groepen van pathogenen.

Literatuur

- Armbrust W, Franssen MJAM, Wulfraat NM (red). *Werkboek kinderreumatologie*. 3e druk. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2014.
- Cnossen MH, Dors N, Haas M de, et al. *Werkboek kinderhematologie*. NVvH, 2012. (www.werkboekkinderhematologie.nl)
- Vries E de, European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012;167:108-19.
- Vries E de, Driessen G. Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* 2011;170:169-77.

Hoofdstuk 2

SECUNDAIRE AFWEERSTOORNISSEN

E.J.A. Gerritsen

Inleiding

Verworven (secundaire) afweerstoornissen komen veel vaker voor dan aangeboren (primaire) afweerstoornissen. Ze worden in de meeste gevallen veroorzaakt door infecties (Tabel 2-1), maar komen ook voor bij ondervoeding en katabolisme, maligniteiten en systeemziekten (Tabel 2-1). Na allogene beenmergtransplantatie kan chronische *graft-versus-host*-ziekte (GVHD) een langdurige secundaire afweerstoornis veroorzaken. Een aparte vorm van verworven afweerstoornis is de status na splenectomie (Hoofdstuk 23). Secundaire afweerstoornissen kunnen resulteren in antistofdeficiëntie, T-lymfocytstoornissen, gestoorde fagocytose en gestoorde opsonisatie, in uiteenlopende gradaties en combinaties.

Immunosuppressieve middelen. Tegenwoordig worden nogal wat kinderen behandeld met geneesmiddelen met een immunosuppressieve werking, ofwel als voornaamste effect, omdat immunosuppressie de aangewezen therapie is, ofwel als bijwerking. Deze medicamenten verhogen de kans op infecties met banale en opportunistische verwekkers en op maligniteiten. Type geneesmiddel, dosering, toedieningsweg, toedieningsinterval en afbouwschema hangen af van indicatie, protocol en individuele respons op de therapie. Een overzicht van veelgebruikte geneesmiddelen met secundaire immunodeficiëntie als bijwerking wordt gegeven in Tabel 2-3.

Tabel 2-1. Infectieuze oorzaken van secundaire afweerstoornissen

VERWEKKER	BELOOP
Virussen	
HIV	Ernstig en progressief
Humaan lymfotropisch virus (HTLV) 1	Minder ernstig, progressief, associatie met T-celleukemie
CMV	Minder ernstig en voorbijgaand
EBV	Soms ernstig en chronisch, meestal voorbijgaand, associatie met burkittlymfoom
Rubellavirus	Soms ernstig en langdurig bij congenitale infectie
Mazelenvirus	Minder ernstig en voorbijgaand
Bacteriën	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Soms ernstig, maar voorbijgaand
<i>Brucella</i> spp.	Soms ernstig, maar voorbijgaand
<i>Mycobacterium leprae</i>	Soms ernstig, maar voorbijgaand
<i>Treponema pallidum</i>	Soms ernstig, maar voorbijgaand
Parasieten	
<i>Plasmodium</i> spp.	Minder ernstig, maar vaak chronisch
Schimmels	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Minder ernstig en voorbijgaand

Diagnostiek en behandeling

Diagnostiek. Voor gericht onderzoek naar aard en uitgebreidheid van de afweerstoornis moet men de oorspronkelijke diagnose kennen en weten welke medicijnen zijn toegediend. Op grond daarvan kan aanvullend onderzoek worden ingezet. Een belangrijk kenmerk van verworven afweerstoornissen is de variabiliteit in tijd, zodat regelmatige herevaluatie nodig is.

Behandeling. De therapie van secundaire afweerstoornissen berust in de eerste plaats op bestrijding van de onderliggende ziekte. Immunosuppressie door medicatie vereist zorgvuldige follow-up om overbehandeling te voorkomen en tijdig de medicatie te kunnen aanpassen, zodat een optimale balans

Tabel 2-2. Niet-infectieuze oorzaken van secundaire afweerstoornissen

Maligniteiten

Ziete van Hodgkin (ernstig verminderde T-lymfocytenfunctie)
Non-hodgkinlymfoom (geringe stoornissen B- en T-lymfocyten)
Langerhanscelhistiocytose
Beenmergmetastasering van niet-hematologische maligniteit (pancytopenie)

Ondervoeding en deficiënties

Chronische ondervoeding
Anorexia nervosa
Tumorgeïnduceerde cachexie
Ernstig ijzergebrek
Vitamine A-deficiëntie (verhoogde slijmvliespermeabiliteit)
Ernstige brandwonden
Verblijf op (neonatale) intensive care
Ernstig schedeltrauma
Na grote chirurgische ingrepen
Exsudatieve enteropathie
Nefrotisch syndroom

Systeemziekten

Sarcoïdose
Systemische lupus erythematoses

Overige

Diabetes mellitus
Chronische uremie
Functionele asplenie (congenitale sferocytose)
Status na splenectomie

wordt bereikt tussen gewenste en ongewenste effecten. Zo nodig worden preventieve maatregelen getroffen, zoals leefregels, voedselhygiëne, omgekeerde isolatie, antimicrobiële profylaxe, PCP-profylaxe en immunoglobulinetoediening. Ook vaccinatie, volgens het Rijksvaccinatieprogramma of gericht op specifieke risicogroepen, valt onder de preventieve maatregelen. Al deze aspecten komen verderop in het boek ter sprake.

Tabel 2-3. Geneesmiddelen met immunosuppressie als bijwerking

GENEESMIDDEL	WERKING	BIJWERKINGEN
Corticosteroïden		
Prednis(ol)on, hydrocortison, dexamethason	O.a. remming cytokinesynthese	Cushingsyndroom, osteoporose, avasculaire botnecrose, myopathie, steroïddiabetes, cataract, groeiremming, striae, acne venenata, ecchymosen
Andere immunosuppressiva		
Ciclosporine	IL-2-syntheseblokker	Nefrotoxiciteit, hypertensie, hypertrichose, maagklachten, hepatotoxiciteit, tremoren, tandvleeshypertrofie
Tacrolimus	IL-2-syntheseblokker	Maag-darmklachten, nefrotoxiciteit
Mycofenolaat- Mofetil	Remming synthese guanosidenucleotiden	Maag-darmklachten
Azathioprine	Remming DNA-synthese	Beenmergdepressie, anemie, leverfunctiestoornissen, acute pancreatitis
Methotrexaat	Remming DNA-synthese	Beenmergdepressie, hematurie, stomatitis, pneumonitis, maag-darmklachten
Cyclofosfamide	Remming DNA-synthese	Beenmergdepressie, infertiliteit
Biologicals		
Muromonab	Anti-CD3	Koorts, koude rillingen, diarree, dyspneu, griepachtig beeld
Rituximab	Anti-CD20	Relatief weinig bijwerkingen
Anakinra	IL-1-receptorantagonist	Lokale reacties, cytopenie
Infliximab	Tumornecrosefactor (TNF)-blokker	Tbc-reactivering, lymfomen
Etanercept	TNF-blokker	Lymfomen

Tabel 2-3. (vervolg)

GENEESMIDDEL	WERKING	BIJWERKINGEN
Diversen		
Antithymocyten-globuline	Lymfocytendepletie	Allergische reactie, koorts, dyspneu, koude rillingen, tromboflebitis, leukopenie, serumziekte
Bestraling	DNA-breuken en remming DNA-synthese	Beenmergdepressie, bestralingsziekte, lokale schade, groeiremming, tumoren

Deel II: ZIEKTEBEELDEN

Hoofdstuk 3

GECOMBINEERDE AFWEERSTOORNISSEN

A.C. Lankester en R.G.M. Bredius

Inleiding

Bij gecombineerde afweerstoornissen is zowel de T-cellulaire als de B-cellulaire immuniteit gestoord. De klassieke gecombineerde afweerstoornis, die meestal al op zuigelingenleeftijd klachten geeft, is SCID, met een incidentie van 1 op 50.000 à 75.000 levendgeborenen. Bij SCID ontbreken functionerende T-lymfocyten. Soms ontbreken alleen de T-lymfocyten (T-SCID), soms ontbreken ook de B-lymfocyten (T/B-SCID) of de NK-cellen (T-/NK-SCID). Doordat er geen functionerende T-lymfocyten zijn, ontbreekt niet alleen de directe cytotoxische respons van CD8-positieve T-lymfocyten op bijvoorbeeld met viruspartikels geïnfecteerde cellen, maar ook de interactie tussen CD4-positieve T-lymfocyten en antigeenpresenterende cellen, zoals dendritische cellen en macrofagen, en de stimulering door CD4-positieve T-lymfocyten van de immunoglobulineproductie door B-lymfocyten.

Pathofysiologie

Vanuit pathofysiologisch oogpunt valt klassieke SCID onder te verdelen in drie groepen: defecten in het herschikkingsmechanisme van de VDJ-genen van de T- en B-celantigeenreceptor, defecten in de signaaltransductie via cytokinereceptoren en enzymstoornissen leidend tot een gestoorde purinestofwisseling. Met uitzondering van de recombinatieactiveringsgenen (RAG) spelen de VDJ-genen een rol in het herstel van DNA-breuken; hun invloed beperkt zich dus niet tot T- en B-lymfocyten. X-gebonden SCID, de meest voorkomende vorm, wordt veroorzaakt door een signaaltransductiestoornis als gevolg van een defect in de interleukine (IL)-2-receptorgammaketen. Bij enzymstoornissen ho-

pen zich in de lymfocyten toxische metabolieten op, al kan er ook neurologische schade optreden. In Hoofdstuk 17 wordt een overzicht gegeven van de bekende gedefecten bij SCID.

Naast de klassieke SCID onderscheidt men atypische SCID. De symptomen ontstaan daarbij vaak pas na het eerste levensjaar, maar de infectieproblematiek is vergelijkbaar. Bij atypische SCID worden weliswaar T-lymfocyten aangetroffen, zij het in verlaagde aantallen, maar deze hebben zowel een afwijkend fenotype als een functiestoornis. Ook de specifieke antistofproductie is meestal gestoord. De kans op auto-immuunziekten en hematologische maligniteiten is verhoogd. De oorzaak van atypische SCID is vaak gelegen in partiële defecten ('hypomorfe varianten') in de genen die klassieke SCID veroorzaken. De atypische presentatie kan de diagnosestelling bemoeilijken. Een bijzondere uitingsvorm betreft het omennsyndroom. Dit syndroom manifesteert zich direct postnataal of in de neonatale periode. Bij het omennsyndroom gaat de SCID gepaard met ernstig eczeem, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, hoge IgE-concentraties en eosinofilie. Er zijn veel geactiveerde, oligoklonale T-lymfocyten aanwezig, die matig of niet functioneren en slechts beperkte specificiteit hebben. Er zijn overeenkomsten met maternale GVHD, maar het zijn de T-lymfocyten van de patiënt die abnormaal zijn.

Er zijn meerdere andere ziektebeelden beschreven waarbij de primaire afwijking leidt tot een minder ernstige gecombineerde afweerstoornis, zoals deficiëntie in de expressie van antigenen van HLA-klassen I en II en mutaties in *ZAP70*, het gen dat een rol speelt in de signalering van CD8-positieve T-lymfocyten.

Klinische bevindingen

Na een vaak ongecompliceerde neonatale periode, waarin de pasgeborene nog profiteert van maternaal IgG, ontstaat vaak al vanaf de leeftijd van 2 tot 3 maanden een geleidelijk toenemende groeiachterstand met geprotraheerde diarree. Vaak valt als eerste op een ernstig verlopende virale luchtweginfectie, persisterende oppervlakkige candidiasis of PCP. In andere gevallen slaat de reguliere behandeling van een ogenschijnlijk onschuldige infectie niet aan, of veroorzaakt vaccinatie met een levend vaccin, bijvoorbeeld oraal poliovaccin of bcg-vaccin, een ernstige infectie.

De primaire en secundaire lymfoïde organen ontbreken of zijn onderontwikkeld; op de thoraxfoto is geen thymusschaduw zichtbaar, er zijn geen lymfeklieren palpabel en tonsillen en adenoïd ontbreken. Bij 50 tot 80% van de kinderen met SCID blijven de transplacentaal verkregen maternale T-lymfocy-

ten aanwezig. De geactiveerde T-lymfocyten zijn oligoklonaal. Vaak ontstaat een inflammatoir ziektebeeld met eczeem, diarree, hepatitis en eosinofilie dat gelijkenis vertoont met GVHD. De toediening van onbestraald bloed, dat nog levende donorleukocyten bevat, leidt vrijwel altijd tot snel fataal verlopende GVHD. Tenzij tijdig wordt overgegaan op allogene stamceltransplantatie (SCT), overlijden de meeste kinderen met SCID in het eerste levensjaar aan ernstige infecties.

Aanvullend onderzoek

Het bloedbeeld toont als regel lymfopenie (lymfocytengetal meestal onder $2,0 \times 10^9/l$), maar een normaal lymfocytengetal sluit SCID niet uit. Doordat de T-lymfocyten ontbreken, zijn de lymfocytenfunctietests ernstig gestoord. De eventueel aanwezige eigen of maternale T-lymfocyten zijn sterk geactiveerd, waardoor de lymfocytenfunctietests na mitogene en antigene stimulatie in vitro een afwijkend beeld tonen. De agammaglobulinemie kan aanvankelijk nog deels worden gemaskeerd door matернаal IgG, maar specifieke antistofproductie door het kind zelf is niet aantoonbaar.

Behandeling

De behandeling van SCID hoort thuis in een expertisecentrum. Door vroegtijdige herkenning en adequate therapie kunnen morbiditeit en mortaliteit worden beperkt. In sommige landen lopen al neonatale screeningprogramma's. Met antibiotische profylaxe, immunoglobulinesuppletie en beschermende leefregels kunnen zuigelingen met SCID enige tijd in goede conditie worden gehouden. De patiënt krijgt alleen bestraalde bloedproducten toegediend. Besmetting met CMV, bijvoorbeeld via de moedermelk, moet worden vermeden. De resultaten van SCT met HLA-identieke donoren zijn uitstekend.

Patiënten bij wie de SCID is veroorzaakt door deficiëntie van adenosine-deaminase (ADA), kunnen ook worden behandeld met enzymtherapie, hetzij als overbrugging naar SCT, hetzij als onderhoudsbehandeling. Er zijn andere behandelopties in ontwikkeling, zoals genterapie; de toepassing ervan wordt momenteel nog beperkt tot de patiënten voor wie geen geschikte stamceldonor beschikbaar is.

Literatuur

- Burg M van der, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011;170:561-71.
- International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.

Hoofdstuk 4

PRIMAIRE ANTISTOFDEFICIËNTIES

*G.J. Driessen, E. de Vries, R.G.M. Bredius
en J.M. van Montfrans*

Inleiding

Primaire antistofdeficiënties nemen het leeuwendeel van de primaire immunodeficiënties voor hun rekening. Bij primaire antistofdeficiënties is het defect gelegen in de productie van antigeenspecifieke antistoffen, waardoor recidiverende en ernstige infecties kunnen ontstaan. Ze vormen een heterogene groep, variërend van de relatief milde, vaak asymptomatische selectieve IgA-deficiëntie en IgG2-subklassedeficiëntie tot de ernstige congenitale agammaglobulinemieën, waarbij de productie van alle Ig-isotypen (IgG, IgA, IgM en IgE) sterk is verlaagd. De meeste patiënten presenteren zich met recidiverende luchtweginfecties en kno-infecties. Het is niet gemakkelijk om tussen alle (gezonde) kinderen met recidiverende infecties de kinderen met primaire antistofdeficiënties op te sporen. Toch is vroege herkenning belangrijk om blijvende secundaire schade door infecties te voorkomen.

Vorbijgaande hypogammaglobulinemie

Vorbijgaande hypogammaglobulinemie van het jonge kind (THI) kenmerkt zich door een verlaagd serum-IgG bij een kind jonger dan 2 jaar bij wie andere vormen van hypogammaglobulinemie zijn uitgesloten. De IgG-concentratie ligt meer dan 2 standaarddeviaties (SD) onder het gemiddelde voor de leeftijd. Ook IgA en IgM kunnen verlaagd zijn. De oorzaak is onbekend. Waarschijnlijk blijft THI onopgemerkt als de aandoening asymptomatisch verloopt. Symptomatische kinderen presenteren zich meestal al in het eerste levensjaar met recidiverende infecties van de luchtwegen en het kno-gebied; zelden komen ernstiger infecties voor, zoals sepsis en meningitis. Bij de meeste kinderen be-

reikt het IgG nog voor de leeftijd van 2 jaar normale waarden. Behandeling is meestal niet nodig. Bij een klein deel van de kinderen blijkt later een chronische primaire antistofdeficiëntie te ontstaan, lijkend op CVID. Soms is profylactische toediening van antibiotica zinvol, zeer zelden is bij recidiverende ernstige infecties immunoglobulinesubstitutie noodzakelijk.

Andere vaak voorkomende antistofdeficiënties

Naast THI komen nog 3 andere antistofdeficiënties frequent voor: selectieve IgA-deficiëntie, IgG2-subklassedeficiëntie en specifieke polysaccharideantistofdeficiëntie (SPAD). Samen vertegenwoordigen ze naar schatting 80% van alle primaire antistofdeficiënties. Deze drie aandoeningen komen regelmatig in combinatie voor. Als ze geïsoleerd voorkomen, verlopen ze vaak asymptomatisch, maar de combinatie kan resulteren in een klinisch significante aandoening. Een vijfde van de kinderen met IgA-deficiëntie heeft ook een IgG2-subklassedeficiëntie en SPAD; bij recidiverende infecties van luchtwegen en kno-gebied is dat zelfs 40%.

Selectieve IgA-deficiëntie. Selectieve IgA-deficiëntie kenmerkt zich door een verlaagd serum-IgA (meer dan 2 SD lager dan het gemiddelde voor de leeftijd). De prevalentie varieert in Europa tussen 1 : 150 en 1 : 900 kinderen. De diagnose wordt meestal gesteld tijdens evaluatie voor recidiverende infecties, maar soms ook in het kader van coeliakiediagnostiek of bij onderzoek naar allergie of een auto-immuunaandoening. IgA is met name van belang in secreties: speeksel, tranen en de mucuslaag op respiratoir en gastro-intestinaal epitheel. Geïsoleerde IgA-deficiëntie heeft meestal nauwelijks klinische consequenties, wellicht omdat secretair IgM en 'gelekt' IgG de rol van secretair IgA gedeeltelijk kunnen overnemen. Soms gaat de deficiëntie gepaard met recidiverende bacteriële infecties van luchtwegen en kno-gebied; heel zelden leidt dat tot pneumonie of bronchiectasieën. Door de gestoorde mucosale immuniteit zijn giardia-infecties moeilijk behandelbaar. Selectieve IgA-deficiëntie is verder geassocieerd met allergische aandoeningen, auto-immunreacties en coeliakie. Bij coeliakie heeft dat praktische consequenties; de serologische diagnostiek berust immers grotendeels op het aantonen van specifieke IgA-antistoffen, die bij IgA-deficiëntie uiteraard ontbreken.

Bij totale IgA-deficiëntie kunnen anti-IgA-antistoffen in het serum aanwezig zijn. Bij toediening van IgA-bevattende bloedproducten en immunoglobulinepreparaten kunnen deze incidenteel een anafylactische reactie uitlok-

ken. In de praktijk hoeft men hiermee alleen rekening te houden als zich eerder problemen hebben voorgedaan. Bij de intraveneuze toediening van immunoglobuline (IVIG) bestaat een (klein) risico op ernstige anafylactische reacties.

IgG-subklassedeficiëntie. IgG bestaat uit vier subklassen: IgG1 (60 à 70%), IgG2 (20 à 30%), IgG3 (5 à 10%) en IgG4 (1 à 5%). Subklassedeficiëntie onderscheidt zich van hypogammaglobulinemie doordat het totaal serum-IgG normaal is. Van de IgG-subklassedeficiënties is vooral IgG2-deficiëntie klinisch relevant. IgG1-deficiëntie leidt vrijwel altijd tot hypogammaglobulinemie, bij IgG3-deficiëntie doen meestal ook de andere subklassen mee en IgG4-deficiëntie wordt niet met klinische problematiek in verband gebracht.

Net als die van IgA is de concentratie van IgG2 in de eerste levensjaren laag. Antistoffen tegen gekapselde bacteriën, zoals pneumokokken, worden voornamelijk in de IgG2-subklasse gevonden; deficiëntie hiervan verhoogd de infectiegevoeligheid. Hoewel recidiverende luchtweginfecties bij IgG2-deficiëntie vaker voorkomen dan gemiddeld, zijn levensbedreigende bacteriële infecties met ernstige complicaties en restverschijnselen, zoals bronchiëctasien, zeldzaam. Tot 10 jaar kan spontaan herstel optreden.

Specifieke polysaccharideantistofdeficiëntie. Kinderen zijn in het eerste levensjaar goed in staat om antistoffen tegen eiwitantigenen te maken, zoals die van difterie en tetanus. Dat geldt echter niet voor IgG-antistoffen tegen polysaccharideantigenen. De productie daarvan komt pas in het tweede en derde levensjaar goed op gang en is volledig uitgerijpt aan het einde van het eerste decennium. Bij 15 tot 25% van de kinderen met recidiverende bacteriële luchtweginfecties worden weliswaar normale immuunglobulinespiegels, maar een verlaagde polysaccharideantistofrespons gevonden. Als ook nog een IgA- of IgG2-subklassedeficiëntie bestaat, geldt dat zelfs voor 40% van de kinderen. De klinische gevolgen van SPAD variëren sterk in ernst, van recidiverende bacteriële bovensteluchtweginfecties tot recidiverende pneumonieën met bronchiëctasieën en levensbedreigende invasieve infecties.

Bij persistente recidiverende infecties ondanks normale concentraties van IgG en IgM moet SPAD worden uitgesloten. Hiervoor moet worden gevaccineerd met het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin (PNEUMO 23). Betrouwbare referentiewaarden ontbreken echter, zodat de interpretatie van de uitslag lastig kan zijn. Als al eerder is gevaccineerd met een ander pneumokokkenconjugaatvaccin, dan kunnen alleen de niet in de voorgaande vaccins aanwezige serotypen worden gebruikt voor de beoordeling.

Behandeling en prognose. Bij recidiverende infecties is het doel de infectiedruk te verminderen door snelle antibiotische behandeling, eventueel aangevuld met antibioticaprofylaxe. Over de effectiviteit van antibiotische profylaxe zijn helaas nauwelijks gegevens beschikbaar. Bij ernstige infecties of longschade, zoals bronchiectasieën, moet worden overlegd met een kinderimmunoloog over immunoglobulinebehandeling. Bij een (onbekend) deel van de symptomatische kinderen ontstaat op den duur CVID, zodat op geleide van de klachten met intervallen follow-up van de antistoftiters nodig is.

Common variable immunodeficiency

CVID is de meest voorkomende oorzaak van primaire hypogammaglobulinemie. Het is een heterogene groep van antistofdeficiënties, vaak met onbekende oorzaak, die zich meestal pas bij oudere kinderen en volwassenen manifesteren. De diagnose kan worden gesteld bij kinderen ouder dan 2 à 4 jaar met recidiverende infecties die voldoen aan de volgende criteria: serum-IgG onder -2 SD van het gemiddelde voor de leeftijd, IgA of (en) IgM eveneens verlaagd, verminderde respons op vaccinaties (bijvoorbeeld PNEUMO 23 of tetanus), andere oorzaken van hypogammaglobulinemie uitgesloten. De belangrijkste oorzaak die moet worden uitgesloten, is passagère hypogammaglobulinemie. Patiënten die niet volledig aan deze criteria voldoen, kunnen eenzelfde klinisch beeld hebben.

In een deel van de gevallen is de aandoening familiair. Bij minder dan 5% van de patiënten wordt een defect gevonden in de genen die betrokken zijn bij de B-celontwikkeling (*CD19*, *CD81*, *ICOS*, *BAFF-R*, *CD20*). Vertraging in de diagnostiek is meer regel dan uitzondering; de klachten beginnen bij meer dan de helft van de patiënten op de kinderleeftijd, terwijl de diagnose meestal bij (jong)volwassenen wordt gesteld. Door een lage drempel te hanteren bij het bepalen van de immunoglobulinespiegels bij kinderen met recidiverende infecties, kan dit worden voorkomen.

Soms is de antistofdeficiëntie gecombineerd met een T-celdefect, zoals een verlaagde concentratie CD4-positieve T-cellen. Dat beeld past meer bij een gecombineerde immunodeficiëntie, met opportunistische infecties en een slechtere prognose.

Klinische bevindingen. Recidiverende luchtweginfecties en kno-infecties staan ook hier op de voorgrond. Soms vormt een auto-immuunfenomeen het eerste de eerste aanwijzing, vooral auto-immuuncytopenie. Een andere veelvoorkomende klacht is chronische diarree. Bij een aanzienlijk deel van de pa-

tiënten ontstaan op den duur ernstige complicaties die de levensverwachting bekorten, zoals chronisch longlijden, bronchiectasieën, granulomateuze ontsteking van longen, darmen of lymfoïde weefsel en (hematologische) maligniteiten. Een derde van de kinderen heeft groeiachterstand.

Behandeling. De behandeling bestaat uit immunoglobulinesubstitutie en snelle antibiotische behandeling van infecties. Met hogeresolutiecomputertomografie (HR-CT) van de thorax kunnen de longafwijkingen in een vroeg stadium worden opgespoord.

Congenitale agammaglobulinemie

Bij congenitale agammaglobulinemie is de productie van de immunoglobuline-isotypen IgM, IgA en IgG sterk verlaagd. In de eerste levensmaanden is nog maternaal IgG aanwezig, dat de zuigeling beschermt, maar ook de agammaglobulinemie maskeert. Congenitale agammaglobulinemie is het gevolg van een ernstig defect in de vroege B-celontwikkeling, waardoor in perifeer bloed en lymfoïd weefsel geen B-lymfocyten te vinden zijn en ook lymfeklieren en tonsillen vrijwel ontbreken. Het lage percentage B-cellen vormt een belangrijk onderscheid met hypogammaglobulinemie. De meest voorkomende vorm van agammaglobulinemie is XLA, veroorzaakt door deficiëntie van brutonkinase; daarnaast komen ook autosomaal recessieve vormen voor. Bij meer dan de helft van de XLA-patiënten wordt de diagnose in het eerste levensjaar gesteld, bij 90% voor de leeftijd van 5 jaar. Een op de negen kinderen heeft bij presentatie ook een neutropenie, die ten onrechte voor een congenitale neutropenie kan worden aangezien.

Behandeling. De behandeling bestaat uit levenslange substitutie met immunoglobulinepreparaten, waarmee de gevoeligheid voor infecties van de luchtwegen en het kno-gebied grotendeels wordt gecompenseerd. Toch is chronisch longlijden nog steeds de belangrijkste langetermijncomplicatie. Een andere ernstige complicatie is levensbedreigende chronische enterovirus meningoencefalitis. Door de afwezigheid van secretair IgA in de darm komen ook hardnekkige darminfecties voor met *Giardia lamblia* en *Campylobacter jejuni*. Omdat infecties vooral worden uitgelokt door onvoldoende substitutie met immunoglobuline, wordt bij voorkeur een dalspiegel van 8 g/l aangehouden.

Klasseswitch-recombinatiedeficiëntie

Klasseswitch-recombinatiedeficiënties, vroeger hyper-IgM-syndroom genoemd, worden gekenmerkt door lage spiegels van IgG en IgA in combinatie met normale of verhoogde IgM-spiegels. Het probleem is gelegen in de overschakeling (*switch*) van de productie van IgM naar die van IgG en IgA, het gevolg van een defect in de cel-celcommunicatie in lymfoïd weefsel. De meest voorkomende vorm is X-gebonden CD40-liganddeficiëntie. Bij deze aandoening is niet alleen de antistofproductie gestoord, maar bestaan er ook ernstige T-celdefecten. Naast bacteriële infecties komen daarom ook PCP en andere opportunistische infecties voor, zoals chronische cryptosporidiose, die ernstige chronische diarree, scleroserende cholangitis en leverfalen kan veroorzaken. Net als bij XLA kan neutropenie aanwezig zijn. Ook de gevoeligheid voor cerebrale enterovirusinfecties is verhoogd. De diagnose wordt gesteld door meting van de expressie van CD40-ligand op gestimuleerde T-lymfocyten, gevolgd door genetische analyse.

Behandeling. De initiële behandeling bestaat uit immunoglobulinesubstitutie en PCP-profylaxe. Vanwege de grote kans op ernstige complicaties is SCT de behandeling van keuze. Bij de zeldzame autosomaal recesieve vormen van klasseswitch-recombinatiedeficiëntie komen geen T-celdefecten voor.

Literatuur

- Driessen G, Burg M van der. Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr* 2011;170:693-702.
- Vries E de, Driessen G. Educational paper: primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* 2011;170:169-77.
- Borgers H, Moens L, Picard C, et al. Laboratory diagnosis of specific antibody deficiency to pneumococcal capsular polysaccharide antigens by multiplexed bead assay. *Clin Immunol* 2010;134:198-205.
- Ven AAJM van de, Montfrans JM van, Terheggen-Lagro SWJ, et al. A CT scan score for the assessment of lung disease in children with common variable immunodeficiency disorders. *Chest* 2010;138:371-9.

Hoofdstuk 5

SYNDROMALE PRIMAIRE IMMUNODEFICIËNTIES

*M. van der Flier, J.G. Noordzij en
C.M.R. Weemaes*

Inleiding

Bij een syndromale PID is niet alleen het immuunsysteem aangedaan, maar doen ook andere orgaansystemen mee. Vaak staan andere kenmerken dan de immuunstoornis op de voorgrond. Syndromale PID's worden gekenmerkt door intrinsieke afwijkingen in het immuunsysteem, resulterend in verhoogde gevoeligheid voor infecties zonder tussenkomst van een van de andere syndroomkenmerken. Van veel syndromale PID's is een genetische oorzaak bekend. De stoornissen betreffen meestal processen die de functie of ontwikkeling van meerdere celtypen en organen beïnvloeden. Naast chromosomale afwijkingen komen mutaties voor in genen die coderen voor DNA-reparatieprocessen, voor moleculen die essentieel zijn bij de signaaldoorgifte van afweercelreceptoren, en voor receptoren van cellen in andere weefseltypen, waardoor meerdere orgaansystemen afwijkend functioneren.

Er is inmiddels een groot aantal syndromale PID's bekend. Er moet aan worden gedacht bij kinderen met symptomen als groeivertraging, huidafwijkingen (constitutioneel eczeem, afwijkingen aan haren en nagels, hypopigmentatie), ataxie, faciale dysmorfieën en microcefalie.

Groeivertraging

Disproportionele groeivertraging. Bij het *shwachman-diamondsyndroom* treedt vaak beenmergdisfunctie op met neutropenie (zich uitend in recidiverende infecties), anemie, trombocytopenie of pancytopenie. Andere manifestaties zijn exocriene pancreasinsufficiëntie, met steatorroe en lage serumspie-

gels van amylase en lipase, en skeletafwijkingen, met name van de lange pijpbeenderen.

Kinderen met *kraakbeen-haarhypoplasie (cartilage-hair hypoplasia)* of *metafysaire chondrodysplasie van McKusick* hebben een klein postuur met korte ledematen en dun haar. Op immunologisch gebied is de cellulaire afweer gestoord, wat kan leiden tot ernstig verlopende virusinfecties (VZV, CMV, EBV) en opportunistische infecties (PCP). Het risico op hematologische maligniteiten en de ziekte van Hirschsprung is verhoogd.

Proportionele groeivertraging. Deze is aanwezig bij de DNA-reparatiestoornissen, zoals *nijmegen-breuksyndroom*, *bloomsyndroom*, *cernunnos-XLF-syndroom* en *DNA-ligase 4-deficiëntie*. DNA-reparatiestoornissen gaan gepaard met verhoogde stralingsgevoeligheid en een sterk verhoogd risico op maligniteiten. Voor de diagnostiek kan onderzoek plaatsvinden van in vitro bestraalde lymfocyten of fibroblasten. De verhoogde stralingsgevoeligheid heeft consequenties voor het gebruik van beeldvormende diagnostiek en voor de behandeling van maligniteiten.

Kinderen met het *nijmegen-breuksyndroom* hebben een typisch vogelachtig gelaat met terugwijkend voorhoofd en terugwijkende kin en een lange neus, microcefalie en groeiachterstand. De meeste patiënten vertonen IgG- en IgA-deficiëntie en verlaagde cellulaire immuniteit (laag CD4-positieve T-celgetal), zich uitend in recidiverende luchtweginfecties. De groeivertraging bij *bloomsyndroom* begint al intra-uterien. De kinderen hebben een zonlichtgevoelig, lupusachtig vliedervormig exantheem in het gelaat, café-au-laitvlekken en hypopigmentaties; IgM en IgG zijn vaak licht verlaagd. *Cernunnos-XLF-syndroom* en *DNA-ligase 4-deficiëntie* zijn vormen van SCID met primordiale dwerggroei, microcefalie en een vogelachtig gelaat. Bij DNA-ligase 4-deficiëntie komt bovendien ontwikkelingsachterstand voor.

Huidafwijkingen

Erythrodermie. *Omennsyndroom* is waarschijnlijk de bekendste met huidafwijkingen geassocieerde syndromale PID. Kenmerkend is diffuse exsudatieve erythrodermie, die zich al vóór de leeftijd van 3 maanden manifesteert. Bij het omennsyndroom bestaat SCID in combinatie met erythrodermie, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, chronische diarree en groeiachterstand. Aanvullend onderzoek toont vaak een verhoogd totaal IgE en eosinofilie. Het T-celgetal is vaak normaal tot licht verlaagd, maar de cellen zijn oligoklonaal en autoreactief.

Constitutioneel eczeem. *Wiskott-aldrichsyndroom* kan zich presenteren met constitutioneel eczeem. WAS is een X-gebonden aandoening. Andere kenmerken zijn trombocytopenie met microtrombocyten en recidiverende infecties. Het WAS-eiwit is cruciaal voor het remodelleren van het actinecytoskelet; afwezigheid ervan belemmert de functie van de immunologische synaps, waardoor vooral de T-celfunctie gestoord is. Het klinische spectrum van WAS varieert: naast de klassieke vorm komen ook X-gebonden trombocytopenie en X-gebonden congenitale neutropenie voor. Ook bij vrouwelijke dragers kan trombocytopenie optreden; dan is het functionele X-chromosoom geïnactiveerd. Vaak is het IgM verlaagd, terwijl IgA en IgE verhoogd zijn. Meestal is sprake van SPAD. Op den duur treedt vaak toenemende lymfopenie op; door de gestoorde T-celregulatie is het risico op auto-immuunziekten verhoogd en ook maligniteiten komen vaker voor.

Ook bij het *hyper-IgE-syndroom* of *jobsyndroom* kan al vroeg constitutioneel eczeem optreden. Net als bij 'gewoon' constitutioneel eczeem is het serum-IgE vaak sterk verhoogd; de differentiatie kan lastig zijn. Bij het hyper-IgE-syndroom is de T-helper (Th)-17-respons gestoord: bij in-vitrostimulatie van monocytën uit perifere bloed blijft de IL-17-productie achter. Deze test kan worden gebruikt bij de diagnostiek. In de klassieke vorm vindt men de combinatie van recidiverende huidabscessen (met weinig ontstekingsactiviteit, zogenaamde koude abscessen), veroorzaakt door stafylokokken, recidiverende pneumonien en een sterk verhoogd totaal IgE. Een normaal IgE sluit hyper-IgE-syndroom echter niet uit; de IgE-spiegel kan variëren.

Het syndroom kent een autosomaal dominante en een autosomaal recessieve vorm. Bij de autosomaal dominante vorm bestaat faciale dysmorphie: gezichtsasymmetrie, prominent voorhoofd, verzonken ogen, brede neusrug en hoog palatum. Verder kunnen pathologische fracturen en scoliose optreden. De melktanden worden na het doorkomen van het permanente gebit niet direct uitgestoten, wat resulteert in een dubbele tandenrij. Immunologisch is deze vorm gekenmerkt door verhoogd IgE, eosinofilie, chronische mucocutane candidiasis, ernstige recidiverende luchtweginfecties en kno-infecties veroorzaakt door stafylokokken, pneumokokken en *Haemophilus influenzae*, waarbij vaak pneumotokèles ontstaan. Bij de autosomaal recessieve vorm worden maast dezelfde dysmorphieën en skeletafwijkingen vaak astma, allergie en auto-immuunproblemen gevonden. Bovendien zijn deze patiënten vatbaar voor bepaalde virussen, zich uitend in recidiverende molluscum contagiosum en HSV-infecties.

Haarafwijkingen

Haarafwijkingen komen voor bij zeldzame syndromale PID's als anhidrotische ectodermale dysplasie en kraakbeen-haarhypoplasie. Dun haar en dystrofische nagels worden gezien bij dyskeratosis congenita. Partieel albinisme, zoals optreedt bij het griscellisyndroom, leidt tot een afwijkende haarkleur.

Anhidrotische ectodermale dysplasie of NEMO-deficiëntie (NEMO staat voor *nuclear factor κ B essential modulator*) is een X-gebonden aandoening. Klinisch vertonen de patiënten tekenen van ectodermale dysplasie met conische of afwezige tanden, fijn dun haar of zelfs alopecie en hypohidrose. Op immunologisch gebied kenmerkt de aandoening zich door verlaagd IgG of selectieve antistofdeficiëntie, verhoogd IgM of IgA en verminderde NK-celfunctie. Bij in-vitroanalyse van de cytokineproductie na *toll-like receptor* (TLR)-stimulatie wordt een gestoorde NF- κ B-activering gevonden. Niet alle NEMO-mutaties leiden tot ectodermale dysplasie; soms zijn alleen de immunologische afwijkingen aanwezig. Deze veroorzaken al vroeg ernstige bacteriële en virale infecties, infecties met atypische mycobacteriën, recidiverende luchtweginfecties met bronchiectasieën, recidiverende huidinfecties en maag-darminfecties met chronische diarree en groeivertraging.

Dyskeratosis congenita wordt gekenmerkt door dun haar, nageldystrofie, leukoplakie van de tong en gemarmerde hyperpigmentatie in gezicht en nek en op schouders en romp. De immunologische afwijkingen betreffen beenmergdysfunctie, immunodeficiëntie en predispositie voor maligniteiten als acute myeloïde leukemie en plaveiselcelcarcinoom. Ook andere orgaansystemen kunnen aangedaan zijn. Een ernstige vorm hiervan, het hoyeraal-hreidars-sonsyndroom, presenteert zich al op jonge leeftijd. Er zijn mutaties beschreven in verschillende genen die een rol spelen bij functie en structuur van telomeren.

Bij het *griscellisyndroom* veroorzaakt partieel albinisme al op de peuterleeftijd afwijkend zilvergrijs haar. Er zijn verschillende mutaties beschreven, die leiden tot verstoring van de functie van intracellulaire granulae, essentieel voor zowel melanocyten als neutrofielen, cytotoxische T-cellen en trombocyten. De diagnose kan worden gesteld door microscopisch onderzoek van het haar, waarbij in de schacht karakteristieke pigmentklompjes zichtbaar zijn. Bij een van de drie vormen van griscellisyndroom is de gevoeligheid voor infecties met virussen, schimmels en bacteriën verhoogd en kunnen virusgeassocieerde HLH en encefalopathie optreden; andere vormen veroorzaken alleen partieel albinisme zonder immuunstoornis.

Hypopigmentatie

Chediak-higashisyndroom is een zeldzame autosomaal recessieve aandoening gekenmerkt door recidiverende pyogene infecties, partieel oculocutaan albinisme, progressieve neurologische afwijkingen en milde stollingsstoornissen. Ook deze aandoening wordt veroorzaakt door mutaties in genen die het intracellulaire vesikeltransport reguleren. In een uitstrijkpreparaat kunnen in neutrofiële en cytotoxische T-cellen en trombocyten cytoplasmatische reuzengranulae worden gezien. Ook de melanocyten bevatten vergrote pigmentgranulae. De aandoening gaat gepaard met gingivitis, orale ulcera, enterocolitis en het risico op HLH.

Ataxie

Ataxia telangiectasia is een breuksyndroom waarbij neurologische problematiek voorop staat. De ataxie valt op zodra het kind begint te lopen; op de leeftijd van 10 jaar zijn de meeste kinderen rolstoelafhankelijk. Op de basisschoolleeftijd ontstaan in toenemende mate teleangiëctasieën in huid en conjunctiva. Bij de afweerstoornis staat deficiëntie van IgA, IgG2 en IgG4 voorop. Doorgaans is er ook enige disfunctie van de T-lymfocyten, maar die leidt zelden tot klinische problemen. Het alfafoetoproteïne in het bloed is sterk verhoogd. Er is verhoogde stralingsgevoeligheid door een DNA-reparatiestoornis. Het risico op (hemato-oncologische) maligniteiten is verhoogd; bij heterozygote dragers is vooral het risico op borstkanker verhoogd. Bij beeldvormend onderzoek en cytostatische therapie moet men rekening houden met de verhoogde stralingsgevoeligheid. Recidiverende infecties en de verminderde regeneratiecapaciteit verklaren de vaak optredende restrictieve longfunctiestoornis.

Faciale dysmorfieën

Dysmorfie van het gelaat komt voor bij enkele van de bekendste syndromale PID's: 22q11-deletiesyndroom ICF-syndroom en downsyndroom. De typisch gezichtsmisvormingen van de DNA-reparatiestoornissen en het hyper-IgE-syndroom zijn al eerder ter sprake gekomen.

22q11-deletiesyndroom (digeorgesyndroom) komt voor bij 1 op de 3.000 à 4.000 levendgeborenen, meestal als sporadische aandoening. Verstoorde embryonale ontwikkeling van de derde en vierde kieuwboog veroorzaakt hierbij wisselende combinaties van meer of minder ernstige thymushypoplasie, hy-

poparathyreoïdie, conotruncale cardiale afwijkingen en gezichts-dysmorphieën. Er bestaat overlap met het velocardiofaciaal syndroom.

De leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld, varieert sterk. Als er een hartafwijking aanwezig is (onderbroken aortaboog, truncus arteriosus, tetralogie van Fallot) of symptomatische hypocalciëmie, gebeurt dat als in de neonatale periode. Ook frequent teruggegeven van voeding via de neus, wijzend op velofaryngeale insufficiëntie, kan een vroege aanwijzing zijn. De gezichtsafwijkingen (hypertelorisme met amandelvormige ogen, laagstaande oren, micrognathie, langgerekt gezicht met opvallende neus en kort filtrum, smalle mond, palatumafwijkingen met velofaryngeale insufficiëntie) en de smalle, spits toelopende vingers vallen vaak pas in de loop van de tijd op. Doorgaans bestaat er milde psychomotorische retardatie. Waarschijnlijk wordt bij een aanzienlijk deel van de kinderen de diagnose aanvankelijk gemist. Soms wordt er pas aan gedacht als de ontwikkelingsachterstand en spraak-taalproblemen gaan opvallen.

De afweerstoornis is in vitro meestal duidelijker aanwezig dan in de kliniek; ondanks het verlaagde T-lymfocytengetal en de verminderde T-lymfocytenfunctie zijn opportunistische infecties zeldzaam. Virusinfecties kunnen wel problemen veroorzaken en ook kunnen auto-immuunaandoeningen optreden. Voordat vaccinatie met levend vaccin (bcg-vaccin, bmr-vaccin) plaatsvindt, moet daarom de T-celfunctie bekend zijn of moet vaststaan dat het CD8-positieve T-celgetal boven $0,3 \times 10^9/l$ en het CD4-positieve T-celgetal boven $0,5 \times 10^9/l$ ligt. In het eerste levensjaar treden vaak wel veel luchtweginfecties op, maar deze zijn eerder het gevolg van de velofaryngeale insufficiëntie dan van de afweerstoornis. Zelden veroorzaakt massale bloedtransfusie tijdens een openhartoperatie GVHD. Een enkele keer ontbreken de T-lymfocyten geheel en doet zich een SCID-achtig ziektebeeld voor. Bij het complete digeorgesyndroom is momenteel thymustransplantatie, waarbij zich een volledige functionele T-celpopulatie kan ontwikkelen, de voorkeursbehandeling.

Bij het *syndroom van immunodeficiëntie, centromeerregio-instabiliteit en faciale afwijkingen* (ICF-syndroom) gaan geringe dysmorphe kenmerken (brede neusrug, hypertelorisme, epicanthusplooiën, micrognathie, laagstaande oren en macroglossie) en milde psychomotorische retardatie meestal gepaard met agammaglobulinemie, waarbij B-lymfocyten wel aanwezig zijn. Als de chromosomen in kweek worden gebracht, klonteren zij in een stervorm samen ter hoogte van de centromeren.

Downsyndroom (trisomie 21) wordt gekenmerkt door onder meer specifieke faciale dysmorphieën (epicanthusplooiën, vlak aangezicht met platte neusbrug, dysplastische, laag ingeplante oren, open mond en een uitstekende tong) en verhoogde kans op andere aangeboren afwijkingen (duodenumatre-

sie, ziekte van Hirschsprung, atrioventriculair septumdefect). Naast verhoogde gevoeligheid voor infecties doen zich ook auto-immuunaandoeningen en hematologische maligniteiten vaker voor. Bij aanvullend onderzoek zijn kwantitatieve en kwalitatieve afwijkingen van T- en B-cellen en gestoorde chemotaxie aantoonbaar; totaal IgG en IgA zijn verhoogd en IgM, IgG2 en IgG4 zijn verlaagd.

Literatuur

Kerseboom R, Brooks A, Weemaes C. Educational paper: syndromic forms of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011;170:295-308.

Hoofdstuk 6

IMMUNODISREGULATIESYNDROMEN

J.J. Boelens, N.G. Hartwig en A. Warris

Inleiding

Onder de immunodisregulatiesyndromen vallen HLH, X-gebonden lymfoproliferatief syndroom (XLP) en ALPS. Dit zijn zeldzame, levensbedreigende aandoeningen. De klinische presentatie is erg variabel, waardoor de diagnose vaak laat wordt gesteld. De laatste jaren is er meer duidelijk geworden over de pathogenese, terwijl ook wat betreft diagnostiek en behandeling vooruitgang is geboekt.

Hemofagocyttaire lymfohistiocytose

Onbehandeld heeft HLH een hoge mortaliteit; vroege herkenning is cruciaal. Het ziektebeeld wordt vanwege de presentatie met langdurige koorts echter vaak voor sepsis aangezien. HLH wordt gekenmerkt door een disbalans tussen celactivering en apoptose en door verminderde granula-afhankelijke cytotoxische activiteit van T-cellen en NK-cellen. Met virus geïnfecteerde cellen worden niet gelyseerd en blijven viruspartikels uitscheiden. Het gevolg is dat steeds meer cellen geïnfecteerd raken en dat de immuunrespons niet tot staan wordt gebracht. Bovendien ontstaat er ongecontroleerde proliferatie van geactiveerde T-lymfocyten en macrofagen, wat leidt tot overmatige secretie van pro-inflammatoire cytokinen, zoals interferon (IFN)-gamma, TNF-alfa, IL-6, IL-10, IL-12 en oplosbare IL-2-receptor. Samen met de accumulatie van geactiveerde T-lymfocyten en macrofagen leidt deze cytokinestorm tot hemofagocytose in beenmerg en andere organen, weefselschade, koorts, splenomegalie en cytopenie.

Anders dan bij door infectie veroorzaakte koorts is er bij HLH vaak sprake van hepatosplenomegalie en cytopenie. Klinisch-chemische bevindingen

Tabel 6-1. Diagnostiek bij HLH en andere immunodisregulatiesyndromen

Kinisch-chemisch onderzoek

Volledig bloedbeeld,¹ inclusief differentiatie en reticulocyten

Serumferritine¹

Stolling: geactiveerde tromboplastinetijd, protrombinetijd, fibrinogeen,¹
D-dimeren

Lever: bilirubine, aminotransferasen, lactaatdehydrogenase

Nieren: ureum, creatinine, en elektrolyten

Vetspectrum

Immunoglobulinen

Oplosbare IL-2-receptor¹ (sCD25)

NK-celactiviteit (met specifieke kleuringen)^{1,2}

Infectiologisch onderzoek

Serologie: EBV, CMV, hiv, HSV, HHV6, HHV8, rubellavirus, VZV, parvovirus,
adenovirus

Polymerasekettingreactie (PCR): herpesvirussen, adenovirus

Op indicatie: *Leishmania* spp., *Brucella* spp., *Mycobacterium tuberculosis*,
Mycoplasma spp., *Treponema pallidum*

Liquoronderzoek

Celgetal, eiwit, glucose, lactaat, lactaatdehydrogenase

Eventueel morfologische en immunologische analyse

Radiologisch onderzoek

Echografie (of CT) van het abdomen¹

Thoraxfoto (of CT van de thorax)

Bij neurologische symptomen: kernspintomografie (MRI) van het cerebrum

Overige

Beenmergaspiratie¹

Eventueel lymfeklierpunctie of leverbiopsie

Moleculair-genetisch onderzoek

¹: Deze tests geven de belangrijkste diagnostische informatie.

²: Onderzoek kan als pakket in UMC Utrecht plaatsvinden.

die het stellen van de diagnose vergemakkelijken, zijn ferritinemie en hypertriglyceridemie (Tabel 6-1). Tabel 6-2 geeft de internationaal gehanteerde diag-

Tabel 6-2. Diagnostische criteria voor HLH

Moleculair-genetische diagnose

Of ten minste 5 van de volgende 8 kenmerken

Koorts gedurende meer dan 7 dagen

(Hepato)splenomegalie

Cytopenie van 2 of 3 cellijnen:

hemoglobinegehalte < 5,6 mmol/l

en/of trombocytengetal < $100 \times 10^9/l$

en/of neutrofielgranulocytengetal < $1,0 \times 10^9/l$

Hypertriglyceridemie (nuchter > 2,0 mmol/l)

of hypofibrinogenemie (< 1,5 g/l)

Hemofagocytose in beenmerg, milt of lymfeklier,

zonder aanwijzingen voor maligniteit

Verminderde of afwezige NK-celactiviteit

Serumferritine > 500 µg/l

sCD25 (oplosbare IL-2-receptor) > 2400 U/ml

nostische criteria. Men onderscheidt primaire en secundaire HLH. Primaire HLH, een erfelijke aandoening, kan worden onderverdeeld in verschillende subtypen. Het ontstaan van secundaire HLH is geassocieerd met infecties (viraal, bacterieel, parasitair), auto-immuunaandoeningen en maligniteiten. Mogelijk speelt genetische aanleg ook bij secundaire HLH een rol.

Primaire HLH. De pathofysiologische basis van primaire HLH is gestoorde lymfocytotoxiciteit. Deze ontstaat ofwel door mutaties in het gen dat codeert voor perforine, of in de genen die zijn betrokken bij het transport en de exocytose van perforinebevattende lytische granula. Enkele betrokken genen zijn *RAB27A*, *MUNC13-4*, *STX11*, *MUNC18-2*, *LYST* en *AP3B1*. De meeste vormen worden autosomaal recessief overgeërfd; de familieanamnese is dus vaak negatief. De incidentie wordt geschat op 1 per 40.000 à 50.000 levendgeborenen; meisjes zijn even vaak aangedaan als jongens. Mogelijk ligt de werkelijke incidentie hoger. DNA-diagnostiek kan de diagnose bevestigen.

Hereditaire immunodeficiëntiesyndromen met hemofagocytose. Enkele zeldzame erfelijke immunodeficiëntiesyndromen zijn geassocieerd met HLH. Ook deze betreffen gendefecten die leiden tot gestoorde granula-afhankelijke cytotoxiciteit, maar dan in combinatie met andere ziektesymptomen. Griscelli-syndroom type 2 en chediak-higashisyndroom zijn autosomaal recessief over-

ervende aandoeningen die worden gekenmerkt door partieel albinisme en neurologische symptomen. Hermansky-pudlaksyndroom type 2, eveneens autosomaal recessief, gaat gepaard met idiopathische longfibrose, partieel albinisme en een verlengde bloedingstijd. ALPS wordt hieronder apart besproken.

Secundaire HLH. Bij secundaire HLH is het macrofaagsysteem overactief, getriggerd door bijvoorbeeld een infectie, een auto-immuunaandoening of een maligniteit. Vooral EBV-infecties zijn met HLH geassocieerd. Deels gaat het waarschijnlijk om door EBV-infectie uitgelokte hereditaire vormen van HLH, maar los daarvan kunnen EBV-infecties van vooral NK-cellen of T-cellen ook HLH uitlokken. Ook andere virussen, zoals CMV, parvovirus B19, hiv en HHV-6 en -8, bacteriën, waaronder *Mycobacterium tuberculosis* en *Brucella* spp., en protozoa (*Leishmania* spp.) en schimmels kunnen aan de basis liggen. Secundaire HLH komt op alle leeftijden voor. Over de incidentie ervan is weinig bekend, maar die is waarschijnlijk hoger dan die van hereditaire HLH.

Behandeling. Onbehandelde *primaire HLH* kan fataal verlopen; de mediane overlevingsduur is minder dan 2 maanden. De enige curatieve behandeling is allogene SCT, voorafgegaan door immunochemotherapie met dexamethason, etoposide en ciclosporine volgens het HLH2004-protocol. Het doel van de voorbehandeling is snelle onderdrukking van de cytokinestorm. Na een remissie-inductiefase van 8 weken volgt een onderhoudsfase. Verder omvat de behandeling antimicrobiële profylaxe en PCP-profylaxe, IVIG, schimmelpfylaxe en maagzuurremming. Bij persisterende ziekteactiviteit van het centraal zenuwstelsel wordt daarnaast intrathecale behandeling gegeven met methotrexaat en prednison. SCT, bij voorkeur na het bereiken van remissie, is in elk geval nodig bij een aangetoond genetisch defect, bij presentatie in het eerste levensjaar en als de HLH niet onder controle komt. Als een geschikte donor beschikbaar is, is de driejaarsoverleving 70%. De mortaliteit is voornamelijk transplantatiegerelateerd.

Bij *secundaire HLH* is de behandeling afhankelijk van de onderliggende oorzaak en het uitlokkende agens. Bij een mild beloop volstaat behandeling van het onderliggend lijden, maar ook secundaire HLH, zeker wanneer EBV een rol speelt, kan zeer ernstig verlopen. Daarom behandelt men ook deze patiënten met immunochemotherapie volgens het HLH2004-protocol en eventueel SCT.

X-gebonden lymfoproliferatief syndroom

XLP berust op deficiëntie van SLAM-geassocieerde proteïne (SAP) of X-gebonden apoptoseremmer (XIAP). Beide deficiënties leiden bij EBV-infecties tot een specifieke functiestoornis van NK-cellen en cytotoxische T-cellen, waardoor een HLH-achtig ziektebeeld ontstaat. Naast fulminante EBV-infecties kunnen bij XLP aplastische anemie, hypogammaglobulinemie en door EBV geïnduceerde lymfomen voorkomen. De diagnose berust op genetisch onderzoek. Bij XIAP-deficiëntie gaan NK-cellen en cytotoxische T-cellen niet in apoptose na degranulatie, waardoor ze de inflammatoire reactie onderhouden. XIAP-deficiëntie gaat niet gepaard met aplastische anemie of lymfomen.

Behandeling. Allogene beenmergtransplantatie is de enige curatieve behandeling. Voor de transplantatie moet de ziekte in remissie zijn. Hierbij worden onder meer rituximab (anti-CD20), antivirale middelen en bij HLH ook het HLH2004-protocol ingezet.

Auto-immuunlymfoproliferatief syndroom

Bij ALPS staat koorts niet op de voorgrond. De klinische kenmerken zijn lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, auto-immuuncytopenie en een verhoogd risico op lymfomen. De oorzaak is verminderde apoptose van lymfocyten door mutaties in een van de 'death receptor'-genen, waaronder *FAS*, *FAS-L* en *CASP-10*. In het perifere bloed komen afwijkende T-lymfocyten voor, de zogenaamde dubbelnegatieve T-cellen, waarbij de T-lymfocyten CD3-positief en van het $\alpha\beta$ -type zijn, maar zowel CD4- als CD8-negatief. Daarbij komt nog een polyklonale hypergammaglobulinemie.

Voor de diagnose ALPS moet aan de volgende criteria worden voldaan: meer dan 6 maanden bestaande niet-maligne, niet-infectieuze lymfadenopathie of splenomegalie, toename van de dubbelnegatieve T-cellen en ofwel gestoorde apoptose van lymfocyten bij 2 verschillende in-vitrotests, ofwel een pathogene mutatie in *FAS*, *FAS-L* of *CASP-10*.

Behandeling. Deze richt zich niet zozeer op de lymfoproliferatie zelf, als wel op de geassocieerde auto-immuuncytopenie. De initiële behandeling bestaat uit de toediening van corticosteroiden en IVIG. Immunosuppressiva, zoals mycofenolaatmofetil, sirolimus en rituximab, kunnen worden ingezet als de initiële therapie niet aanslaat. Gezien de gestoorde afweer komt splenectomie, die het risico op infectieuze complicaties fors verhoogt, niet in aanmerking. Gezien

de relatief gunstige prognose is ook allogene SCT niet aangewezen, tenzij in geval van geassocieerde maligniteit of refractaire ziekte.

Literatuur

- Bassiri H, Janice Yeo WC, Rothman J, et al. X-linked lymphoproliferative disease (XLP): a model of impaired anti-viral, anti-tumor and humoral immune responses. *Immunol Res* 2008;42:145-59.
- Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:137-54.
- Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52.
- Madkaikar M, Mhatre S, Gupta M, Ghosh K. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Eur J Haematol.* 2011 Jul;87(1):1-9.
- Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010;116:e35-40.
- Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2011;118:5741-51.
- Rezaei N, Mahmoudi E, Aghamohammadi A, et al. X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma. *Br J Haematol* 2011;152:13-30.

Hoofdstuk 7

STOORNISSEN VAN DE NEUTROFIELE GRANULOCYTEN

J.M. van den Berg en T.W. Kuijpers

Inleiding

Neutrofiele granulocyten vormen numeriek de belangrijkste cellulaire component van het aspecifieke immuunsysteem. Door chemotaxie zijn neutrofielen in staat zich gericht naar pathogenen te verplaatsen. Micro-organismen die met complement en antistoffen beladen zijn, worden door de neutrofielen herkend, gefixeerd, gefagocyteerd en onschadelijk gemaakt. Dit laatste gebeurt door fusie van het compartiment waarin het pathogeen zich bevindt (fagosoom) met korrels die lytische enzymen bevatten en door de productie van zuurstofradicalen (Figuur 7-1). Bij neutropenie en bij functionele defecten van neutrofielen ontstaat een afweerstoornis. Daarbij treden vooral infecties op met grampositieve (*Staphylococcus aureus*) en gramnegatieve bacteriën (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*). Andere opportunistische infecties kunnen worden veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia asteroides* en schimmels en gisten als *Aspergillus* spp. en *Candida* spp. Stafylokokkeninfecties verlopen bij immuungecompromitteerde patiënten ernstiger dan bij gezonden en er ontstaan bovendien infecties op andere locaties, bijvoorbeeld leverabcessen. De andere genoemde pathogenen veroorzaken bij gezonden geen ziekte. Bij deze ongewone infecties moet het neutrofielengetal in het bloed worden bepaald; is dat normaal, dan moet de neutrofielenfunctie worden onderzocht. Ook aften kunnen een aanwijzing zijn voor neutropenie of een gestoorde neutrofielenfunctie.

Neutropenie

Het neutrofielengetal ligt normaliter boven $1,5 \times 10^9/l$. Bij concentraties tussen $1,5$ en $1,0 \times 10^9/l$ spreekt men van milde neutropenie, tussen $0,5$ en $1 \times 10^9/l$ van matige en onder $0,5 \times 10^9/l$ van ernstige neutropenie. Grote gezondheidsrisico's doen zich meestal pas voor bij ernstige of zeer ernstige neutropenie. Het merendeel van de neutropenieën heeft een iatrogene oorzaak, meestal chemotherapie bij maligne aandoeningen. De in incidentie daarop volgende oorzaak is de aanwezigheid van allo-antistoffen (transplacentair, van moeder op kind) of autoantistoffen tegen neutrofielen. Bij jonge kinderen vindt men soms autoantilichamen tegen de epitopen HNA1a, HNA1b en HNA1c (voorheen NA1, NA2 en SH). De daardoor veroorzaakte neutropenie veroorzaakt slechts milde, passagère symptomen. Men spreekt daarom wel van benigne neutropenie van het jonge kind.

Bij persisterende neutropenie zonder aantoonbare antistoffen kan DNA-analyse plaatsvinden. Ernstige congenitale neutropenie (SCN, vroeger kostmannsyndroom genoemd) wordt veroorzaakt door deleties of mutaties in onder meer *ELANE2* en *HAX1*. Bij 30% van de patiënten met SCN kan de diagnose niet genetisch worden bevestigd. Terwijl bij deze aandoeningen neutropenie de enige afwijkende bevinding is, kan neutropenie soms ook worden gezien als onderdeel van een syndroom, met of zonder andere immunologische problematiek.

Cyclische neutropenie. Als de infecties en afters zich periodiek voordoen, kan dat wijzen op cyclische neutropenie. Deze toont men aan door gedurende 6 weken tweemaal per week een bloedbeeld te bepalen. Meestal gaat het om een 3 weken durende cyclus; op het diepste punt is het neutrofielengetal gedurende een dag of twee minder dan $0,2 \times 10^9/l$. Ook hier betreft het vaak mutaties in *ELANE*.

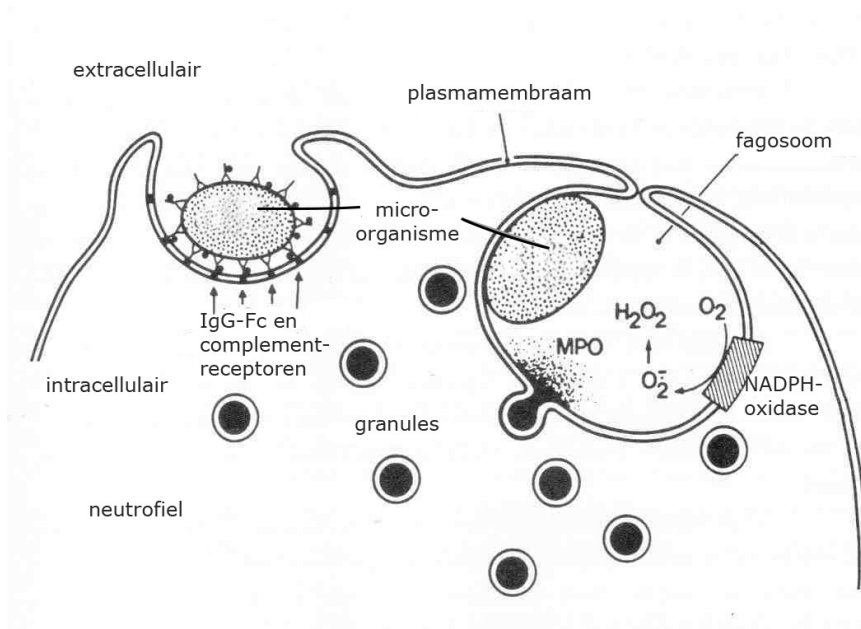
Behandeling. Het belangrijkste aspect van de behandeling van neutropenie (ook cyclische neutropenie) is preventie, vaak door middel van antibiotische profylaxe. Bij SCN kan subcutane toediening van granulocytenkoloniestimulerende factor (G-CSF) soms uitkomst bieden. De uiteindelijke behandeling is SCT. Bij sommige vormen van SCN bestaat een verhoogde kans op leukemie, wat op zich al een indicatie voor SCT is.

Granulocytendisfunctie

Adhesiedefecten. Om een pathogeen micro-organisme in de weefsels te kunnen bereiken, moeten neutrofielen de bloedstroom verlaten. Dit vereist een proces waarbij de cel eerst vastplakt aan de vaatwand en daarna tussen de endotheelcellen door kruipt. Voor dit vastplakken en verder kruipen zijn adhesiemoleculen nodig, zoals selectinen en integrinen. In de zeer zeldzame gevallen dat een van deze structuren afwezig is of slecht functioneert, kunnen neutrofielen de bloedstroom niet verlaten, waardoor een extreem hoog neutrofielengetal in het bloed kan worden gevonden, een situatie die voor infantiele leukemie kan worden aangezien. Typisch voor de belangrijkste ziektebeelden, leukocytenadhesiedeficiëntie (LAD) 1 en 3, is dat de navelstreng niet afvalt en fors geïnfecteerd raakt. Dit komt bij andere immunodeficiënties niet voor. Bij gezonde kinderen varieert het moment van afvallen van de normaal ingedroogde navelstomp van enkele dagen tot zes weken postnataal. Als het late afvallen tot ongerustheid leidt, kan een bloedbeeld worden verricht ter bepaling van het neutrofielgetal. Bij klassieke LAD-1 is de omfalitis de zuigeling meestal fataal.

Intracellulaire *killing*. Met een geschatte prevalentie van rond 1 : 100.000 is chronische granulomateuze ziekte (CGD) verreweg de meest voorkomende granulocytendisfunctie. Bij CGD leidt een genetisch defect tot afwezigheid van een van de componenten van NADP-oxidase, waardoor in het fagosoom geen zuurstofradicalen kunnen worden gevormd. Daardoor kunnen gefagocyteerde micro-organismen niet onschadelijk worden gemaakt (Figuur 7-1). Bovendien kunnen granulomateuze ontstekingsprocessen orgaanschade veroorzaken. Granulomen in de voorkeurslocaties, longen en darmstelsel, kunnen verwarring geven met andere granulomateuze aandoeningen, zoals de ziekte van Crohn en sarcoidose. Bij 65% van de patiënten erft CGD X-gebonden over. Daarbij verloopt het ziektebeeld ernstiger dan bij autosomaal recessief overervende CGD.

Ook de afwezigheid van normaal gevormde granules in de neutrofielen leidt tot verminderde *killing* (Figuur 7-1). Dit is weliswaar een van de kenmerken van het chédiak-higashisyndroom, maar niet het belangrijkste. Daarbij staat immunodisregulatie door disfunctionele T-cellen namelijk op de voorgrond (zie Hoofdstuk 6). Bij het zeer zeldzame ziektebeeld *neutrophil-specific granule deficiency* ontbreekt een deel van de normale granules.



Figuur 1: Een met IgG en complement geopsoniseerd micro-organisme wordt gefagocyteerd door een neutrofiel, waarna het in het fagosoom onschadelijk wordt gemaakt door enzymen uit de granules en zuurstofradicalen.

Behandeling van granulocytendisfunctie

De eerste stappen in de behandeling van patiënten met een granulocytendisfunctie zijn de introductie van leefregels en het voorschrijven van adequate antibiotische profylaxe. Een deel van de patiënten krijgt ook antimycotische profylaxe. Bij CGD is de toediening van IFN-gamma omstrepen. Het middel kent bijwerkingen, maar het heeft effect op de pro-inflammatoire ontregeling die tot granuloomvorming leidt. Bij patiënten die evident hinder hebben van de granulomen, moet immunosuppressieve therapie worden overwogen. Hematopoëtische SCT is geïndiceerd voor sommige ernstige granulocytendisfuncties en wordt in toenemende mate ook ingezet bij CGD-patiënten. Welke behandeling de voorkeur verdient en of SCT in aanmerking komt, hangt af van de patiënt, de familieomstandigheden en het ziektebeeld zelf.

Literatuur

Berg JM van den, Kuijpers TW. Educational paper: Defects in number and function of neutrophilic granulocytes causing primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011;170:1369-76.

Hoofdstuk 8

GESTOORDE ASPECIFIEKE AFWEER

M. van der Flier en J.M. van den Berg

Inleiding

In de laatste twee decennia zijn nieuwe moleculaire defecten ontdekt die leiden tot gevoeligheid voor infecties met specifieke groepen micro-organismen, zoals mycobacteriën, pyogene bacteriën, virussen en gisten. Deze immunodeficiënties veroorzaken meestal geen afwijkingen in het leukocytengetal, de differentiatie, de immunoglobulineconcentraties, het vaccinatiebeloop en de complementtests. Omdat het bovendien relatief zeldzame aandoeningen betreft, kan het lastig zijn om de diagnose te stellen.

Deficiëntie van de IL-12-IFN-gamma-as

Aandoeningen van de IL-12-IFN-gamma-as predisponeren voor ernstige of recidiverende infecties met atypische mycobacteriën en *Salmonella* spp. Ook bcg-vaccinatie kan tot een mycobacteriële infectie leiden. Er zijn verschillende moleculaire defecten beschreven, op verschillende niveaus, die erin resulteren dat de door IFN-gamma geïnitieerde afweeractivering verstoord is. Normaliter zet IL-12 de T- en NK-cellen aan tot de productie van IFN-gamma, waarna IFN-gamma de macrofagen activeert via in de celmembraan aanwezige receptoren. De macrofagen zijn verantwoordelijk voor de bestrijding van intracellulaire bacteriën.

Bij mutaties in de IFN-gammareceptorgenen ontbreken de receptoren of zijn ze verminderd actief, waardoor de macrofagen ongevoelig worden voor stimulatie door IFN-gamma. Bij mutaties in de genen van IL-12 of IL-12-receptor ontbreekt de stimulatie van IFN-gamma productie door T-cellen en NK-cellen. Ten slotte kan IFN-gamma ook onwerkzaam worden door de aanwezigheid van inactiverende autoantistoffen. De diagnose wordt gesteld door

bepaling van de cellulaire respons na in-vitrostimulatie van afweercellen van de patiënt met verschillende cytokinen en pro-inflammatoire stimuli. Daarmee kan ook het niveau van het defect worden onderzocht. Mutatieanalyse kan de diagnose definitief maken.

Behandeling. Deze bestaat uit adequate antibiotische medicatie. Als het defect niet de IFN-gammareceptoren betreft, is aanvullende behandeling mogelijk met IFN-gamma.

Deficiëntie van IRAK-4 en MyD88

De eerste herkenning van potentiële pathogenen door het immuunsysteem verloopt via TLR's. Er zijn 10 functionele TLR's bekend, elk verantwoordelijk voor de herkenning van een bepaald moleculair patroon op de pathogenen. TLR2 herkent bijvoorbeeld peptidoglycaan en lipoteïchoïnezuur in de celwand van grampositieve bacteriën, TLR4 lipopolysacharide van gramnegatieve bacteriën, TLR3 viraal dubbelstrengs-RNA, TLR7 viraal enkelstrengs-RNA. De stimulering van TLR's leidt tot de activering van de intracellulaire TLR-signaalroute, waardoor onder meer transcriptiefactor NF κ B wordt geactiveerd, verantwoordelijk voor de synthese van pro-inflammatoire cytokinen als IL-1 β , IL-6, IL-8 en TNF-alfa.

Het is nog grotendeels onbegrepen via welke mechanismen de activering van TLR's bepaalt welke afweercelfuncties worden aangezet. Er zijn twee intracellulaire signaalroutes bekend. Behalve TLR3 gebruiken alle TLR's de Toll-IL-1-receptorroute. De intracellulaire proteïnen IRAK-4 en MyD88 maken deel uit van deze signaalroute. Bij deficiëntie van een van deze intermediairen komt de afweerrespons slecht op gang, met geringe temperatuurverhoging en laag blijvende ontstekingsparameters. De patiënten maken recidiverende ernstige pyogene infecties door. De diagnose wordt gesteld door in-vitrostimulatie van de afweercellen van de patiënt, waarbij een afwijkende respons optreedt. Mutatieanalyse kan de diagnose bevestigen.

Behandeling. Deze bestaat uit vaccinatie gericht op pyogene bacteriën, antibiotische profylaxe en vroegtijdige adequate antibiotische therapie bij infecties. Naarmate het kind ouder wordt, rijpt de specifieke afweer verder uit. Dit compenseert op den duur volledig voor de defecte specifieke afweer, waardoor de patiënten op volwassen leeftijd geen verhoogd infectierisico meer hebben.

Predispositie voor HSV-encefalitis

HSV is een dubbelstrengs-DNA-virus. Dubbelstrengs-RNA wordt herkend door TLR3, die de TRIF-signaalroute gebruikt om de productie van antiviraal IFN- α/β en IFN-gamma aan te zetten. Deze route is essentieel voor de productie van IFN- α/β en IFN-gamma in het centraal zenuwstelsel. Mutaties in genen die coderen voor proteïnen in de TRIF-signaalroute, zoals *TLR3*, *UNC-93B*, *TRAF3* en *TRIF*, predisponeren voor HSV-encefalitis. Dat de bestrijding van andere virusinfecties geen noemenswaardige problemen geeft, geeft aan dat bij de meeste virusinfecties andere immunologische mechanismen kunnen compenseren voor het defect in de TLR3-afhankelijke IFN-productie.

Literatuur

- Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD99, NEMO, or I κ B deficiency. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:490-7.
- Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L, et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest* 2011;121:4889-902.
- Vosse E van de, Dissel JT van, Ottenhoff THM. Genetic deficiencies of innate immune signalling in human infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2009;9:688-98.
- Zhang SY, Jouanguy E, Sancho-Shimizu V. Human toll-like receptor-dependent induction of interferons in protective immunity to viruses. *Immunol Rev* 2010;220:225-36.

Hoofdstuk 9

PERIODIEKEKOORTSSYNDROMEN

J. Frenkel, J.G. Noordzij en A. Simon

Inleiding

Recidiverende koorts is bij kinderen meestal het gevolg van infecties, maar de differentiaaldiagnose is lang (Tabel 9-1). De periodiekekoortssyndromen kenmerken zich door recidiverende episoden van gegeneraliseerde ontsteking, afgewisseld met langere asymptomatische intervallen. Op het moment van ziekte is sprake van een acutefasereactie met verhoogde C-reactieve proteïne (CRP) en leukocytose. Is dit niet het geval, dan is een periodiekekoortssyndroom vrijwel uitgesloten. Het zijn auto-inflammatoire aandoeningen; ze gaan gepaard met schijnbaar spontane gegeneraliseerde ontstekingsactiviteit zonder rol voor micro-organismen, auto-antistoffen of autoreactieve T-lymfocyten. De koortsaanvallen gaan gepaard met algemene malaise, anorexie en wisselende combinaties van lokale ontstekingsreacties. Artralgie en artritis komen betrekkelijk vaak voor. Een gevreesde langetermijncomplicatie van de meeste periodiekekoortssyndromen is AA-amyloidose. De meeste periodiekekoortssyndromen zijn genetisch bepaald. De uitzondering is het idiopathische syndroom van periodieke koorts, afteuze stomatitis, faryngitis en lymfadenitis (PFAPA).

Pathofysiologie

Van de meeste erfelijke periodiekekoortssyndromen is in de afgelopen decennia de oorzaak opgehelderd (Tabel 9-2). Het zijn monogenetische aandoeningen. De meest voorkomende, FMF, erft autosomaal recessief over en wordt veroorzaakt door mutaties in *MEFV*. Dit gen codeert voor het eiwit pyrine, dat betrokken is bij de secretie van IL-1 β . IL-1 β is een krachtige pro-inflammatoire cytokine die bij veel periodiekekoortssyndromen een centrale rol speelt. Het

Tabel 9-1. Aandoeningen met chronische of recidiverende koorts zonder focus

Infectieuze processen

Bacteriële endocarditis
Urineweginfectie
Buikabces
Osteomyelitis
Spondylodiscitis

Specifieke infecties

Kattenkrabziekte
Lymeborreliose,¹ febris recurrens¹
Infecties met *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*
Brucellose¹
Leptospirose
Chronische meningokokkemie
Syfilis
Tuberculose en infecties met atypische mycobacteriën
Malaria¹
Virale infecties (EBV, CMV, hepatitis B-virus, parvovirus B19, hiv)

Immunodeficiënties

Primaire defecten van T- en B-celreeksen
Cyclische neutropenie¹
Aids
Andere immunodeficiënties

Auto-immuunziekten

Systemische lupus erythematoses
Vasculitis
Dermatomyositis

Auto-inflammatoire aandoeningen¹

Systemische juveniele idiopathische arthritis
Chronische inflammatoire darmziekten
Sarcoïdose
Hemofagocytair syndroom
Chronische recidiverende multifocale osteomyelitis
Kikuchisyndroom

Tabel 9-1. (vervolg)

Periodiekekoortssyndromen¹

Familiaire mediterrane koorts
Cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom (CAPS): spectrum van FCAS,
muckle-wellssyndroom en CINCA-syndroom
Mevalonaatkinasedeficiëntie (mevalonacidurie, hyper-IgD-syndroom)
TRAPS
PAPA-syndroom
PFAPA-syndroom

Neoplastische aandoeningen

Leukemie, lymfoom
Langerhanscelhistiocytose
Neuroblastoom
Ziekte van Castleman

Endocriene en metabole ziekten

Ziekte van Fabry
Bijnierschorsinsufficiëntie

Hyperthermie

Familiaire dysautonomie¹
Dehydratie
Anhidrotische ectodermale dysplasie¹

Overige

Intoxicatie (kwik)
Geneesmiddelenkoorts
Febris factitia,¹ *pediatric condition falcification*¹

¹: Bij deze aandoeningen staat het recidiverende karakter van de koortsepisoden voorop.

verband tussen genetica en kliniek is echter niet sluitend. Bij 20 tot 50% van de patiënten met als klinische diagnose een periodiekekoortssyndroom en het daarbij passende behandelresultaat, ontbreken de verwachte mutaties. Men vermoedt dat bij hen hetzelfde celbiologische proces (zoals IL-1-productie) is aangedaan als in de patiënten met aangetoonde mutaties.

Tabel 9-2. Pathofysiologie en klinische kenmerken van de periodiekekoortssyndromen

ZIEKTE	FMF	MKD	TRAPS	CAPS	PAPA
Pathofysiologie					
Overerving ¹	AR	AR	AD	AD	AD
Gendefect	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NLRP3</i>	<i>PSTPIP1</i>
Eiwit	Pyrine	Mevalonaatkinase	<i>TNFRSF1A</i>	Cryopyrine	<i>PSTPIP1</i>
Eiwitfunctie	Regeling apoptose en ontsteking	Biosynthese isoprenoiden	TNF-alfareceptor	Regeling IL-1-productie	Regeling apoptose en ontsteking
Klinische kenmerken					
Etniciteit	Armeens, Turks, Arabisch, Joods	Wereldwijd	Wereldwijd	Wereldwijd	Wereldwijd
Begin	Kinderleeftijd	Eerste jaar	Variabel	Neonataal	Kinderleeftijd
Duur aanvallen	12-72 uur	3-5 dagen	Dagen-weken	< 24 uur	Dagen-weken
Ziektevrij interval	Weken-maanden	Weken-maanden	Weken-maanden	Variabel	Variabel
Braken	-	+	-	-	-
Diarree	-	+	+	-	-
Buikpijn	++	+	++	+/-	-
Peritonitis	++	+/-	++	+/-	-
Pleuritis	+	-	++	-	-
Acuut scrotum	+	-	++	-	-
Huiduitslag	Zelden erysipelas-achtig erytheem	Variabel	Migrerend erytheem	Niet-jeukende urticaria	Pyoderma, acne conglobata
Aften	-	+	-	-	-

Tabel 9-2. (vervolg)

ZIEKTE	FMF	MKD	TRAPS	CAPS	PAPA
Faryngitis	-	+	-	-	-
Oogafwijkingen	-	-	Conjunctivitis, periorbitaal oedeem	Conjunctivitis, uveïtis, papillitis	-
Gehoорverlies	-	-	-	Perceptief	-
Gewrichten	Monoarthritis	Artralgie, artritis	Artralgie	Van artralgie tot destructieve artropathie	Purulente artritis
Hoofdpijn	-	+	++	+++	-
Sierpijn	Zelden	Zelden	++	+	-
Lymfeklieren	-	++	+	+	-
Splenomegalie	-	+	+	+	-
Amyloïdose	++	+	++	++	-

1: AR: autosomaal recessief; AD: autosomaal dominant.

Diagnostiek: algemeen

Aan een periodiekekoortssyndroom moet worden gedacht als een kind gedurende langere tijd herhaalde ziekte-episoden doormaakt met klinisch en biochemisch evidente ontstekingsverschijnselen en tussentijds volledig herstel. Een goede anamnese is belangrijk, inclusief familieanamnese, beloop, frequentie en duur van de ziekte-episoden, uitlokkende factoren en groei en ontwikkeling van het kind. Het is vaak ook verhelderend om de verschijnselen te observeren tijdens een ziekte-episode. Dit biedt ook de kans om de acutefase-reactie vast te leggen. Is de CRP niet verhoogd en is er geen leukocytose, dan is een periodiekekoortssyndroom vrijwel uitgesloten.

De combinatie van klinische verschijnselen en familieanamnese leidt al snel tot een waarschijnlijkheidsdiagnose, die vervolgens met gericht onderzoek kan worden bevestigd. In veel gevallen is de presentatie echter niet klassiek en komt het probleem geïsoleerd voor. Als het kind deel uitmaakt van de risicogroep, is onderzoek naar FMF zinrijk. Bij kinderen uit andere bevolkingsgroepen ontkomt men er soms niet aan om alle periodiekekoortsgenen te evalueren, met *MEFV* als laatste. Het rendement hiervan is echter erg laag.

Familiaire mediterrane koorts

Klinische bevindingen. FMF komt vooral voor bij nazaten van Turken, Armeniërs, oriëntaalse Joden en Arabieren. De patiënten hebben korte (12 tot 72 uur durende) koortsaanvallen, die gepaard kunnen gaan met acute monoartritis en pijnlijke serositis van peritoneum, pleura, pericard en tunica vaginalis. Soms wordt een erysipelasachtig exantheem gezien, vooral rond de enkels. Chronische erosieve monoartritis is zeldzaam. De aanvallen beginnen meestal op de kinderleeftijd en worden afgewisseld door (soms zeer lange) klachtenvrije intervallen. Op den duur ontstaat bij meer dan de helft van de onbehandelde patiënten systemische AA-amyloidose, meestal in de nieren. Deze leidt tot nefrotisch syndroom en terminale nierinsufficiëntie.

De differentiaaldiagnose met septische artritis, acute buik en torsio testis kan moeilijk zijn, wat soms leidt tot nodeloos operatief ingrijpen. Bij langere anamnese van koortsaanvallen afgewisseld door klachtenvrije intervallen moet ook aan de overige periodiekekoortssyndromen worden gedacht.

Aanvullend onderzoek. Zoals bij alle auto-inflammatoire ziekten zijn tijdens een aanval bezinkingssnelheid van de erythrocyten (BSE), CRP en leukocytegetal verhoogd, vaak met linksverschuiving. In risicopopulaties kan de diagnose

Tabel 9-3. Tel-hashomercriteria voor de diagnose FMF

Hoofdcriteria

Recidiverende koorts met artritis of serositis
AA-amyloidose zonder predisponerende aandoening
Gunstig effect van behandeling met colchicine

Nevecriteria

Recidiverende koortsepisoden
Erisypelaschtig erytheem
FMF bij eerstegraadsverwanten

Criteria voor diagnose FMF

Diagnose zeker bij 2 hoofdcriteria of 1 hoofdcriterium + 2 nevecriteria
Diagnose waarschijnlijk bij 1 hoofdcriterium + 1 nevecriterium

worden gesteld op de klinische symptomen (Tabel 9-3). Bovendien is de klinische respons op behandeling met colchicine zo typisch voor FMF, dat een proefbehandeling als diagnostische test kan worden gebruikt. De diagnose kan met genetisch onderzoek worden bevestigd. Er zijn enkele frequent voorkomende mutaties. Er is enige relatie tussen het type mutatie enerzijds en de ernst van de ziekte en de kans op amyloidose anderzijds. Genetisch onderzoek van asymptomatische familieleden is niet geïndiceerd. Bij de follow-up is vooral de tijdige herkenning van amyloidose van belang. Daarom wordt de urine jaarlijks gecontroleerd op de aanwezigheid van eiwit.

Therapie. Profylaxe met colchicine is zeer effectief en resulteert erin dat meer dan de helft van de patiënten aanvalsvrij wordt. Sinds de introductie van colchicine ontstaat amyloidose nog slechts bij minder dan 5% van de patiënten; waarschijnlijk valt dat percentage bij goede therapietrouw nog aanzienlijk lager uit. De dagdosering van colchicine is 0,5 mg bij kinderen tot 20 kg, 1 mg bij kinderen tussen 20 en 40 kg en 1,5 mg bij kinderen boven 40 kg, in 1 à 2 keer. Het heeft vooral gastro-intestinale bijwerkingen. Tijdens de aanvallen kunnen niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) verlichting geven. Presymptomatische personen hebben waarschijnlijk geen behandeling nodig.

Cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom

Onder het cryopyrinegeassocieerd periodiek syndroom (CAPS) vallen drie aandoeningen: familiair koudeauto-inflammatoir syndroom (FCAS), muckle-wellsyndroom en chronisch infantiel neurologisch, cutaan en artritissyndroom (CINCA) (ook wel genoemd neonatale multisystemische inflammatoire ziekte, NOMID).

Klinische verschijnselen. De drie aandoeningen verschillen aanzienlijk in ernst. Patiënten met FCAS hebben enkele uren durende aanvallen van hoge koorts, conjunctivitis en niet-jeukende urticaria na blootstelling aan een lage omgevingstemperatuur. Patiënten met CINCA of NOMID hebben vrijwel continue ontstekingsactiviteit. Het muckle-wellssyndroom heeft een intermediair beloop, meestal een combinatie van episoden met koorts en urticariële huidafwijkingen en perceptiedoofheid.

Aanvullend onderzoek. BSE en CRP zijn tijdens ziekteactiviteit verhoogd. Granulocytose en linksverschuiving kunnen zeer uitgesproken zijn. Bij meer dan de helft van de Nederlandse patiënten wordt een mutatie in *NLRP3* gevonden.

Therapie. Gezien de centrale rol van IL-1 in de pathogenese is die cytokine ook het aangrijpingspunt van de behandeling. De subcutane toediening van de IL-1-receptorantagonist anakinra leidt binnen enkele uren tot complete remissie. Wanneer geen IL-1-blokker beschikbaar is, kan behandeling met corticosteroiden tijdelijk uitkomst bieden.

Mevalonaatkinasedeficiëntie

Klinische bevindingen. Ook bij mevalonaatkinasedeficiëntie (MKD) is het klinische spectrum breed. Milde enzymdeficiëntie uit zich als hyper-IgD-syndroom, ernstige als mevalonacidurie. Deze fenotypen hebben de koortsaanvallen met elkaar gemeen, die meestal al op de zuigelingenleeftijd beginnen, met wisselende frequentie optreden en 3 tot 6 dagen duren.

Aanvullend onderzoek. Het substraat van mevalonaatkinase, mevalonzuur, kan tijdens ziekteperioden worden aangetoond in de urine. DNA-analyse kan de pathogene mutatie aantonen.

Therapie. Er is geen bewezen effectieve therapie. Soms kunnen de klachten met NSAID's worden verminderd. Corticosteroïden zijn bij een deel van de patiënten in staat aanvallen te couperen. Anakinra lijkt daarvoor tot nu toe het meest effectief.

TNF-receptorgeassocieerd periodiek syndroom

Klinische bevindingen. Bij het TNF-receptorgeassocieerd periodiek syndroom (TRAPS) duren de ziekteperioden vaak lang, dagen tot weken. Ze kunnen op iedere leeftijd beginnen. Typische verschijnselen van TRAPS zijn pijnlijke migrerende erythemateuze zwellingen rond de skeletspieren en lokale erythemateuze zwelling van het gelaat, vooral rond de ogen.

Aanvullend onderzoek. De diagnose TRAPS wordt gesteld door genetisch onderzoek. Bij sequentieanalyse van het gen *TNFRSF1A* wordt een mutatie gevonden. Vanwege de kans op amyloïdose moet de urine jaarlijks worden gecontroleerd op eiwit.

Therapie. Corticosteroïden bestrijden de symptomen vaak effectief. Bij patiënten met een mild fenotype kan soms worden volstaan met NSAID's of met de toediening van corticosteroïden tijdens een aanval. Bij ernstiger problematiek kan behandeling met corticosteroïden de ontwikkeling van amyloïdose niet voorkomen. Als onderhoudsbehandeling nodig is, heeft een IL-1-blokker dan ook de voorkeur.

PAPA-syndroom

Klinische bevindingen. Het syndroom van purulente artritis, pyoderma en acne (PAPA) is een zeldzame, autosomaal dominante aandoening die zich kenmerkt door episoden van purulente monoartritis, vaak na gering letsel.

Aanvullend onderzoek. In klinisch opzicht is de purulente artritis niet te onderscheiden van een bacteriële infectie. Het gewrichtsvocht bevat veel granulocyten, maar de kweken blijven negatief. De diagnose wordt gesteld door sequentieanalyse van *PSTPIP1*.

Therapie. Intra-articulaire toediening van corticosteroiden is effectief. Aanvalsbehandeling met anakinra helpt mogelijk nog sneller en is minder belastend.

PFAPA-syndroom

Klinische bevindingen. Het PFAPA-syndroom is een sporadische aandoening die wordt gekenmerkt door regelmatig recidiverende koortsepisoden die gepaard gaan met faryngitis, lymfadenitis en afteuze stomatitis. Deze verschijnselen zijn echter niet alle bij alle patiënten aanwezig. De aanvallen duren 3 tot 5 dagen; tussen de aanvallen door zijn de patiënten klachtenvrij. Langetermijncomplicaties zijn niet beschreven.

Aanvullend onderzoek. De diagnose PFAPA wordt gesteld per exclusionem. Vanwege de klinische gelijkenis met hyper-IgD-syndroom moet MKD zeker worden uitgesloten.

Therapie. Gezien het onschuldige karakter is behandeling meestal niet nodig. De toediening van corticosteroiden aan het begin van een aanval bekort de koortsepisoden. Prednison in een dosis van 1 à 2 mg/kg per dag gedurende 2 dagen is doorgaans voldoende. Tonsillectomie is bij een deel van de patiënten curatief.

Literatuur

- Gattorno M, Martini A. Treatment of autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:771-8.
- Lachmann HJ. Clinical immunology review series: An approach to the patient with a periodic fever syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011;165:301-9.
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621-68.

Hoofdstuk 10

COMPLEMENTDEFICIËNTIES

*T.W. Kuijpers, M. van der Flier,
J.M. van den Berg en M. van Deuren*

Inleiding

Het complementsysteem bestaat uit meer dan 30 eiwitten, waarvan de meeste in het plasma voorkomen en enkele gebonden zijn aan celmembranen. Met uitzondering van factor D worden de plasmafactoren in de lever gesynthetiseerd. De membraangebonden eiwitten hebben vooral als doel te voorkomen dat het complementsysteem overmatig reageert op lichaamseigen cellen. Het complementsysteem speelt een belangrijke rol bij de verdediging tegen micro-organismen en bij de klaring van apoptotisch lichaamseigen materiaal. Bij onvoldoende complementactivering is dus de vatbaarheid voor sommige infecties toegenomen en soms ook die voor auto-immuunziekten. Activering van het complementsysteem verloopt cascadegewijs; het startpunt ligt in de klassieke route, de lectineroute of de alternatieve route (zie Hoofdstuk 13).

Activering van het complementsysteem als reactie op de aanwezigheid van pathogenen heeft als primair doel om complementfactor C3b chemisch, via een esterbinding of hydroxybinding, aan het micro-organisme te hechten ('opsonisatie'). Het gebonden C3b-molecule faciliteert fagocytose door granulocyten en (milt)macrofagen, cellen die beschikken over een C3b-receptor. Verdere activering van de terminale complementcascade en vorming van het uit de factoren C5 tot C9 gevormde *membrane-attack complex* (MAC), leidt bij door een membraan omgeven pathogenen, zoals gramnegatieve bacteriën en protozoën, tot cellysis en dood van het micro-organisme.

Complementdeficiënties zijn erg zeldzaam. De enige uitzondering vormt deficiëntie van mannosebindend lectine (MBL). Deze komt, afhankelijk van de gehanteerde definitie, voor bij ongeveer 5 à 10% van de bevolking. MBL-deficiëntie op zichzelf is geen afweerstoornis, maar wel een risicofactor voor infecties bij astma, kno-problematiek en andere afweerdefecten. Van de overige

complementdeficiënties komt C2-deficiëntie het vaakst voor, naar schatting 1 : 20.000. In de Japanse bevolking is C9-deficiëntie met 1 : 1000 koploper. Deficiënties van C3 en C5 tot en met C8 zijn veel zeldzamer. Op X-gebonden factor P-deficiëntie na komen de genetisch bepaalde deficiënties bij jongens en meisjes evenveel voor.

Klinische bevindingen

Plasmafactoren. Te weinig complementactivering kan zich op twee manieren presenteren: als infectie met gekapselde bacteriëlen en als auto-immuunziekte. Deficiënties van C3 en van factor D kunnen leiden tot hardnekkig recidiverende infecties met gekapselde bacteriën, bovensteluchtweginfecties, pneumonie, meningitis, vooral veroorzaakt door pneumokokken en *Haemophilus influenzae* type b en soms ook door meningokokken. Deficiënties van C5 tot en met C9 leiden tot een verhoogd risico op meningokokkeninfecties.

De auto-immuunziekte van complementdeficiënties lijkt vaak op systemische lupus erythematodes (SLE). Afhankelijk van het type deficiëntie kan het beeld gepaard gaan met (ernstig verlopende) glomerulonefritis: vaker bij deficiëntie van C1q en C4, minder vaak bij C2-tekort. Huidafwijkingen en fototoxiciteit komen frequent voor. Overigens kan bij klassieke SLE de concentratie van complementfactoren C1q, C2, C3 en C4 ook (licht) verlaagd zijn, door de ziekteactiviteit of door de aanwezigheid van auto-antistoffen.

Membraangebonden factoren. Als de normale demping van de complementactivering ontbreekt, kan met eventueel een infectie of medicatie als uitlokkend moment, ongebreidelde complementactivering optreden. Bij het atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) bijvoorbeeld veroorzaken afwijkingen in factor H of I of toegenomen instabiliteit en activering van C3 of factor B een verhoogd verbruik van C3. Atypisch HUS onderscheidt zich van het door een bacteriële infectie veroorzaakte klassieke HUS door het vaker voorkomen van neurologische verschijnselen en het minder vaak voorkomen van bloederige diarree; anemie, trombocytopenie en nierinsufficiëntie komen bij beide voor.

Eenzelfde ongebreidelde complementactivering kan voorkomen in aanwezigheid van C3-nefritische factor, een autoantistof die het C3-convertase C3bBb ongevoelig maakt voor remming door factor H en factor I. Daarbij ontstaat complementneerslag in de nieren, leidend tot een vorm van membrano-proliferatieve glomerulonefritis die moet worden onderscheiden van de post-streptokokken glomerulonefritis, waarbij eveneens verlaagde C3-waarden kunnen worden gevonden.

Hereditair angio-oedeem. Hereditair angio-oedeem (HAE) berust op een genetisch defect van C1-esteraseremmer. Deze inhibeert de klassieke route en autoactivering van de complementcascade door de activiteit van C1-esterase te blokkeren. Bij C1-esteraseremmerdeficiëntie is er niet zozeer sprake van te weinig complementremming maar van een te geringe remming van andere plasma-eiwitten, vooral die van het contactstelsel (factor XIIa) en het fibrinolytische stelsel (plasmin). Dit veroorzaakt periodieke ophoping van bradykinine en daardoor oedeem. De aanvallen worden vooral geluxeerd door situaties die het contactstelsel en de fibrinolyse stimuleren, zoals trauma's en operatieve ingrepen. Bradykininegemedieerd oedeem is pijnloos, jeukt niet en gaat niet gepaard met galbulten. Het oedeem verdwijnt vanzelf na 1 à 2 dagen. Larynxoedeem kan echter tot verstikking leiden, oedeem van de darmen tot obstructie en ernstige buikpijn.

Behandeling

Er bestaan nog geen correctiemogelijkheden voor genetische of verworven deficiënties van complementfactoren. De enige uitzondering is de toediening van C1-esteraseremmerconcentraat bij HAE. Ter preventie van bacteriële infecties worden de kinderen gevaccineerd met pneumokokkenvaccin, Hib-vaccin tegen *H. influenzae* type b en meningokokkenvaccin en kan antibiotische onderhoudsbehandeling worden gegeven. Bij deficiëntie van de factoren C5 tot C9 is alleen meningokokkenvaccinatie nodig. Omdat vooral bij deficiënties van de factoren C1q, C2 en C4, auto-immuunfenomenen kunnen optreden, controleert men de patiënt daarbij regelmatig op eiwit in de urine, nierfunctiestoornis en de aanwezigheid van antinucleaire antistoffen (ANA). De behandeling bestaat uit immunosuppressieve en immunomodulerende middelen. De ervaringen met de biological eculizumab (C5-blokker) bij de behandeling van atypisch HUS en andere ontregelingen van de complementactivering zijn veelbelovend. De behandeling van HAE-aanvallen bestaat uit de intraveneuze toediening van C1-esteraseremmerconcentraat of de subcutane toediening van de bradykinine-2-receptorantagonist icatibant. Als profylaxe kan de plasminremmer tranexaminezuur worden gebruikt.

Prognose. De meeste complementdeficiënties hebben een redelijk goede prognose. Als de deficiëntie tijdig wordt herkend en goed wordt behandeld, kunnen de meeste patiënten een normaal leven leiden. Bij atypisch HUS en auto-immuunactiviteit bepaalt het beloop van de nierfunctie de langetermijnuitkomst van preventieve en therapeutische behandelingen.

Literatuur

- Józsi M, Reuter S, Nozal P, et al. Autoantibodies to complement components in C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome. *Immunol Lett* 2014;160:163-71.
- Nilsson B, Ekdahl KN. Complement diagnostics: concepts, indications, and practical guidelines. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:962702.
- Rousset-Rouvière C, Cailliez M, Garaix F, et al. Rituximab fails where eculizumab restores renal function in C3nef-related DDD. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1107-11.

Deel III: DIAGNOSTIEK

Hoofdstuk 11

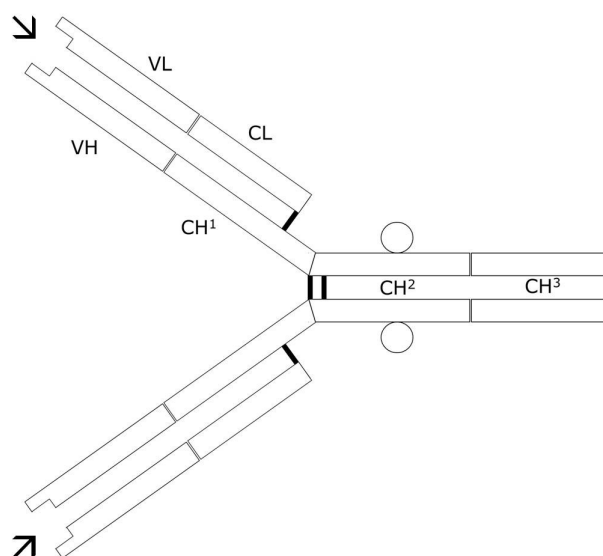
IMMUNOGLOBULINEN

M.J.D. van Tol en A. Roos

Inleiding

Immunoglobulinen zijn glycoproteïnen die worden geproduceerd en uitgescheiden door plasmacellen. De basisstructuur van immunoglobulinemoleculen bestaat uit twee identieke zware ketens en twee identieke lichte ketens, met covalente binding door zwavelbruggen van de zware ketens onderling en van elke zware keten met een lichte keten (Figuur 11-1). Men onderscheidt vijf klassen (isotypen): IgM, IgG, IgA, IgD en IgE. IgG en IgA worden opgedeeld in subklassen: IgG1, IgG2, IgG3 en IgG4, IgA1 en IgA2. De antigeenspecificiteit van een immunoglobuline wordt bepaald door de variabele gedeelten van de zware en lichte ketens. De biologische effectorfunctie van immunoglobulinen, zoals binding aan Fc-receptoren en binding van complementfactoren, wordt bepaald door de constante gedeelten van de zware ketens (CH-domeinen), die per (sub)klasse verschillen.

De nakomelingen van één B-lymfocyt vormen samen één B-celkloon en produceren immunoglobulinen met één bepaalde antigeenspecificiteit, vastgelegd in de variabele gedeelten van de zware en lichte ketens. Bij een gezond individu worden op elk willekeurig moment door zeer veel B-celklonen immunoglobulinen geproduceerd, gericht tegen zeer veel verschillende antigenen. Normaliter zijn de immunoglobulinen in de verschillende (sub)klassen dan ook zeer heterogeen samengesteld of, anders gezegd, polykloonaal verdeeld. Immunoglobulinen verzorgen samen met de complementfactoren de opsonisatie van micro-organismen en bevorderen daarmee opname en doding van pathogenen door fagocyterende cellen. Aan een tekort aan immunoglobulinen moet worden gedacht bij recidiverende luchtweginfecties en kno-infecties, vooral als ze worden veroorzaakt door extracellulaire, kapselvormende bacteriën, zoals pneumokokken.



Figuur 11-1. Basisstructuur van het immunoglobulinemolecule. Het molecule bestaat uit twee zware (H) en twee lichte (L) ketens, elk met een of meer constante onderdelen (C) en een variabel (V) gedeelte. De dikke dwarsverbindingen zijn disulfidebruggen, de cirkels geven aan waar zich oligosacharideketens bevinden. De pijlen geven de antigeenbindingsplaatsen aan.

Immunoglobulineklassen

Immunoglobuline G. IgG is kwantitatief en functioneel de belangrijkste immunoglobulineklasse in het serum. Vanwege het relatief lage moleculegewicht (150 kDa) kan IgG diffunderen in de interstitiële vloeistof van de weefsels. IgG is de enige immunoglobulineklasse die de placenta kan passeren en zo bij het ongeboren kind terecht kan komen. IgG is in staat tot complementactivering, opsonisatie, neutralisering van toxinen en micro-organismen en enigszins tot activering van mestcellen. De uitoefening van deze functies varieert per subklasse. De halfwaardetijd van IgG1, IgG2 en IgG4 is 21 dagen, die van IgG3 7 dagen.

Immunoglobuline M. IgM is een pentameer van de basisstructuur (Figuur 11-1) en bestaat dus uit tien zware en tien lichte ketens, waarbij iedere zware

keten vier in plaats van drie CH-domeinen bevat. IgM bevat daarnaast, net als de dimeer IgA, ook nog een covalent gebonden, door de plasmacel geproduceerde J-keten. Als gevolg van de moleculegrootte (970 kDa) bevindt IgM zich voornamelijk intravasculair. IgM vervult een functie bij complementactivering. De halfwaardetijd is 10 dagen.

Immunoglobuline A. IgA komt in humaan serum voornamelijk als monomeer van de IgA1-subklasse voor. IgA is de belangrijkste immunoglobulineklasse in de slijmvliezen van de spijsverteringsorganen en de luchtwegen en in de secreties, zoals speeksel, tranen en moedermelk. In deze compartimenten komt IgA meestal voor als dimeer gebonden aan een ander eiwit, de secretoire component, ongeveer gelijkelijk verdeeld over beide subklassen. De belangrijkste functies van IgA zijn de preventie van de hechting van micro-organismen aan de epitheelcellaag, die de eerste fysieke barrière vormt met de buitenwereld, en de directe neutralisering van toxinen en micro-organismen. De halfwaardetijd is 7 dagen.

Immunoglobuline D. IgD is slechts in geringe hoeveelheden aanwezig in het serum; de functie in de circulatie is onduidelijk. IgD heeft waarschijnlijk vooral een rol als receptor op de celmembranen van rijpe naïeve B-lymfocyten.

Immunoglobuline E. IgE komt in een bijzonder lage concentratie in de circulatie voor, in de orde van grootte van microgrammen, en heeft een halfwaardetijd van slechts 2 dagen. Niet aan antigeen gebonden IgE heeft grote affiniteit voor de receptor FcεRI, die tot expressie komt op de celmembranen van mestcellen, basofielen en eosinofielen. Antigeenherkenning door celgebonden IgE leidt vervolgens tot degranulatie van de cel, waardoor mediators vrijkomen die ontstekingsreacties en type I-overgevoelighedsreacties veroorzaken.

Bepalingsmethoden

Materiaal. Voor analyse is minimaal 2 ml stolbloed (1 ml serum), 0,5 ml traanvocht of 1 ml speeksel nodig. Traanvocht kan het beste worden opgevangen in een buis, speeksel in een potje. Bij binnenkomst in het laboratorium wordt het speeksel afgedraaid; de bovenstaande vloeistof wordt onderzocht. Als traanvocht of speeksel niet binnen 1 à 2 dagen wordt geanalyseerd, kan toevoeging van epsilonaminocapronzuur de proteolytische afbraak van de immunoglobulinen voorkomen. Dit geldt ook voor serum (stolbloed), vooral wanneer het materiaal langdurig ingevroren moet worden bewaard.

Nefelometrie en turbidimetrie. Deze snelle en geautomatiseerde technieken worden het meest toegepast. Aan het te onderzoeken materiaal worden antistoffen toegevoegd die specifiek een van de immunoglobuline(sub)klassen herkennen. In de suspensie ontstaan hierdoor immuuncomplexen van antistof en (sub)klasse. Hoe meer immunoglobuline aanwezig is, hoe meer er wordt gevormd van het immuuncomplex. Het immuuncomplex absorbeert en verstrooit het doervallende licht. Bij turbidimetrie wordt de mate van absorptie bepaald, bij nefelometrie de mate van verstrooiing; hieruit is de concentratie van de onderzochte immunoglobuline(sub)klasse af te leiden.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Verschillende varianten van deze techniek worden toegepast bij de kwantificering van immunoglobuline(sub)klassen, vooral als het om relatief lage concentraties gaat, zoals in secreties en bij de meting van IgE, IgD en de IgA-subklassen. De techniek is zeer gevoelig, redelijk reproduceerbaar en betrekkelijk snel (uitslag binnen enkele uren). Het principe van de ELISA is, dat serum in contact wordt gebracht met een drager die is bekleed met tegen het te bepalen immunoglobuline gerichte antistoffen. Het in het serum aanwezige immunoglobuline wordt dan gebonden. Daarna wordt een enzym-antistofconjugaat toegevoegd, waarvan de antistof eveneens tegen dat immunoglobuline is gericht. Door het zo gebonden enzym wordt een kleurloos substraat omgezet in een chromogeen of fluorescerend product. De hoeveelheid product is een maat voor de immunoglobulineconcentratie.

Zone-elektroforese. Dit is een in essentie kwalitatieve analysemethode. Een geringe hoeveelheid serum wordt opgebracht in een agar- of agarosematrix. In een elektrisch veld migreren de serumeiwitten, inclusief de immunoglobulinen, over een door hun elektrische lading bepaalde afstand, onafhankelijk van hun grootte. De immunoglobulinen komen hierbij grotendeels terecht in het zogenaamde gammagebied van het eiwitspectrum. (Dat is de herkomst van de benaming gammaglobulinen.) Na fixatie wordt een eenvoudige eiwitkleuring uitgevoerd. Met deze techniek krijgt men snel een algemene indruk van de totale hoeveelheid immunoglobuline, van de heterogeniteit ervan en van de aanwezigheid van homogene componenten (M-proteïnen).

Toepassing

Kwantitatieve bepaling in serum. De concentraties in serum van IgM, IgG, IgA en de IgG-subklassen kunnen met geautomatiseerde nefelometrische en turbi-

dimetrische technieken snel en reproduceerbaar worden gemeten. De gevoeligheid van deze bepalingen ligt rond 0,05 g/l, waar voor jonge kinderen ook de ondergrens ligt van de referentiewaarden voor IgA en IgG4. Bij het interpreteren van de uitslagen moet men erop bedacht zijn dat waarden onder 0,05 g/l niet hoeven te wijzen op deficiëntie van IgA of IgG4. Aangezien het serum-IgA voor meer dan 80% uit IgA1 bestaat, is het nut van IgA-subklassekwantificering in serum beperkt. Selectieve IgA-subklassedeficiënties zijn uitsluitend sporadisch bekend bij personen met een deletie op chromosoom 14 van het gen coderend voor het CH-gebied van een bepaalde zware keten.

Voor correcte interpretatie van de concentraties van immunoglobuline-(sub)klassen bij kinderen moet men beschikken over leeftijdsafhankelijke referentiewaarden (Tabel 11-1 en 11-2). Omdat deze referentiewaarden onder meer afhankelijk zijn van de gebruikte reagentia en van de toegepaste (internationale) standaard, zou eigenlijk ieder laboratorium zijn eigen referentiewaarden moeten genereren. Ook met de etnische samenstelling van de gezonde populatie waarop de referentiewaarden zijn gebaseerd, moet rekening worden gehouden. In de praktijk is dat echter moeilijk te realiseren en worden waarden uit de literatuur gebruikt.

Kwalitatieve bepaling in serum. Omdat bij gezonden de immunoglobulinen heterogeen verdeeld zijn, worden deze eiwitten na zone-elektroforese diffuus verspreid aangetroffen in het gammagebied van het eiwitspectrum. Bij stimulatie van het immuunsysteem door een antigeen delen de B-lymfocyten die het antigeen herkennen zich, vaak onder invloed van regulerende T-lymfocyten, en differentiëren tot immunoglobulineproducerende plasmacellen. Deze respons is bij gezonde kinderen en volwassenen polykonaal en het gammagebied van het eiwitspectrum blijft een diffuus beeld geven.

Bij gestoorde interactie tussen T- en B-lymfocyten, veroorzaakt door primaire of secundaire afwijkingen in de regulator-T-cellen, en bij excessieve (infectie) of chronische (auto-immuunziekte) stimulatie van het immuunsysteem, kunnen in het eiwitspectrum M-proteïnen zichtbaar zijn, uitgescheiden door één sterk geëxpandeerde B-celkloon. De detectiegrens van M-proteïnen is 0,2 g/l. M-proteïnen zijn bij kinderen, anders dan bij volwassenen met bijvoorbeeld multipel myeloom, meestal in lage concentraties aanwezig. Afhankelijk van het klinische probleem zijn ze langdurig (jaren) of tijdelijk (maanden) detecteerbaar. Als infectie, auto-immuunziekte en medicatie, zoals immunosuppressiva, zijn uitgesloten als oorzaak van de aanwezigheid van M-proteïnen, is verder onderzoek van de immunologische afweer geïndiceerd.

Tabel 11-1. Referentiewaarden voor IgA, IgM, IgG (g/l) en IgD (mg/l) per leeftijdsgroep¹

LEEFTIJD	IgA	IgM	IgG	IgD
0-2 weken	< 0,16	0,03-0,24	6,5-12,6	< 90
0,5-4 maanden	0,06-0,57	0,10-0,55	2,6-7,8	< 90
4-6 maanden	0,08-0,90	0,07-0,65	2,2-11,3	< 90
6-12 maanden	0,16-0,98	0,17-1,2	2,6-15,2	< 90
1-2 jaar	0,19-1,1	0,10-0,87	2,6-13,9	< 140
2-3 jaar	0,19-2,3	0,21-0,87	4,3-13,0	< 140
3-6 jaar	0,55-2,2	0,24-1,8	5,2-13,4	< 160
6-9 jaar	0,54-2,5	0,28-1,9	5,2-14,3	< 260
9-12 jaar	0,62-3,0	0,13-1,6	5,2-15,6	< 310
12-16 jaar	0,70-3,6	0,28-2,4	5,2-15,6	< 230
Volwassenen	0,70-4,0	0,40-2,3	7,0-16,0	< 120

¹: Bron: Sanquin, 2014.

Tabel 11-2. Referentiewaarden voor IgG-subklassen (g/l) per leeftijdsgroep¹

LEEFTIJD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
0-1 maand	2,4-10,6	0,87-4,1	0,14-0,55	0,039-0,56
1-4 maanden	1,8-6,7	0,38-2,1	0,14-0,70	0,022-0,36
4-6 maanden	1,8-7,0	0,34-2,1	0,15-0,80	0,017-0,23
6-12 maanden	2,0-7,7	0,34-2,3	0,15-0,97	0,012-0,43
1-1,5 jaar	2,5-8,2	0,38-2,4	0,15-1,07	0,011-0,62
1,5-2 jaar	2,9-8,5	0,45-2,6	0,15-1,13	0,011-0,79
2-3 jaar	3,2-9,0	0,52-2,8	0,14-1,20	0,012-1,06
3-4 jaar	3,5-9,4	0,63-3,0	0,13-1,26	0,015-1,27
4-6 jaar	3,7-10,0	0,72-3,4	0,13-1,33	0,017-1,58
6-9 jaar	4,0-10,8	0,85-4,1	0,13-1,42	0,023-1,89
9-12 jaar	4,0-11,5	0,98-4,8	0,15-1,49	0,030-2,10
12-18 jaar	3,7-12,8	1,06-6,1	0,18-1,63	0,034-2,30
Volwassenen	4,9-11,4	1,50-6,4	0,20-1,10	0,080-1,40

¹: Bron: Sanquin, 2014.

Kwalitatieve bepaling in secreties. De aanwezigheid van secretoir IgA in secreties wordt bij voorkeur onderzocht in parotiskliervocht. Dit is echter betrekkelijk lastig te verkrijgen. Speeksel vormt een bruikbaar alternatief, maar zeker bij wondjes in de mond bestaat het risico van vermenging met serum. De aanwezigheid (maar niet de concentratie) van IgA, secretoire component en andere immunoglobulineklassen kan worden vastgesteld met de ouchterlony-techniek, waarbij men het te detecteren eiwit en antilichamen daartegen laat diffunderen in een gelmatrix, wat leidt tot precipitatie van het gevormde complex.

Interpretatie

Bij het eerste contact met een antigeen worden antistoffen van de IgM-klasse (en mogelijk de IgA-klasse) geproduceerd. Na enige dagen komt ook de productie van antistoffen van de IgG-klasse op gang. Bij herhaald contact met een antigeen bestaat de antistofrespons vrijwel uitsluitend uit IgG. Eiwitantigenen stimuleren voornamelijk de vorming van IgG1, IgG3 en IgA1, suikerantigenen, zoals polysachariden, voornamelijk die van IgG1, IgG2, IgA1 en IgA2. Bij langdurig of herhaaldelijk contact met een eiwitantigeen gaat ook IgG4 een significante bijdrage leveren aan de respons. Natuurlijke antistoffen tegen bloedgroepantigenen (isohemagglutininen) worden voornamelijk gevormd in de IgM-klasse.

Bij een kind met een normaal functionerend immuunsysteem leiden (recidiverende) infecties tot verhoging van de immunoglobulineconcentraties in het serum. Als de serumconcentraties van een of meer immunoglobuline-(sub)klassen tijdens een infectie laag-normaal zijn, moet worden gedacht aan een antistofdeficiëntie. Sterk verlaagde of onmeetbare concentraties passen bij gestoorde (humorale) afweer (zie Hoofdstuk 4). Sommige immunologische aandoeningen gaan juist gepaard met hoge concentraties van bepaalde immunoglobuline(sub)klassen. Het is verstandig om bij afwijkende bevindingen de bepalingen later, bijvoorbeeld na behandeling van de infectie, nog eens te herhalen.

Literatuur

Berg T van den, Cornelisse CF, Eckmann CM, et al. Afweerstoornissen. In: *Vademecum diagnostisch onderzoek*. Amsterdam: Sanquin, 2014:93-105.

- Chen K en Cerutti A. New insights into the enigma of immunoglobulin D. *Immunol Rev* 2010;237:160-79.
- Driessen G, Burg M van der. Primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr* 2011;170:693-702.
- Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S41-52.
- Tol MJD van. Humorale immuniteit. In: Rijkers GT, Kroese FGM, Kallenberg CGM, et al (red). *Immunologie*. 1e druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2009:149-80.
- Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol* 2006;208:270-82.

Hoofdstuk 12

SPECIFIEKE ANTISTOFPRODUCTIE

G.T. Rijkers en M. Batstra

Inleiding

De meeste lichaamsvreemde antigenen zijn eiwitten met een complexe structuur die tal van antigene determinanten (epitopen) bevat. Al deze epitopen kunnen in principe antistoffen opwekken. Omdat voor een antistofrespons tegen eiwitantigenen naast B-lymfocyten ook T-lymfocyten noodzakelijk zijn, wordt de respons T-celafhankelijk genoemd. T-celafhankelijke responsen kunnen optreden vanaf de geboorte. Eiwitantigenen induceren het immunologische geheugen; bij herhaald contact nemen de specifieke IgG-titer en de affiniteit van de gevormde antistoffen voor de antigenen toe.

Grote polymere moleculen met repeterende antigene determinanten, zoals polysachariden, kunnen B-lymfocyten aanzetten tot differentiatie tot plasmacellen en zo antistofproductie uitlokken zonder de tussenkomst van T-lymfocyten. Zulke T-celafhankelijke antigenen zijn bijvoorbeeld aanwezig in het kapsel van *Streptococcus pneumoniae* en van *Haemophilus influenzae* type b. Bij een T-celafhankelijke respons vindt dus geen geheugeninductie plaats. Bij herhaald contact wordt de IgG-titer niet hoger dan bij een primaire respons en neemt de affiniteit van de antistoffen niet toe. Kinderen jonger dan 2 à 3 jaar zijn minder goed in staat een T-celafhankelijke antistofrespons op te bouwen. Als het polysacharide wordt gekoppeld aan een dragereiwit, treedt wel een T-celafhankelijke respons op en wordt ook al bij zuigelingen een goede antistofrespons gezien. Van dit fenomeen wordt gebruik gemaakt in de in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) opgenomen conjugaatvaccins tegen *H. influenzae* type b (Hib-vaccin), *Neisseria meningitidis* en pneumokokken.

Indicaties

Bij de evaluatie van de specifieke antistofsynthese kan gebruik worden gemaakt van vaccinaties en van gedocumenteerde doorgemaakte infecties. Voor de beoordeling van de T-celafhankelijke antistofvorming bepaalt men de antistoftiters tegen tetanus en difterietoxoïd in het serum vóór en 3 à 4 weken na vaccinatie. De meeste kinderen hebben tevoren al een of meer vaccinaties gehad, zodat bij hen op die manier de geheugenreactie kan worden gemeten (boostervaccinatie). Door vaccinatie met een puur ongeconjugueerd polysaccharidevaccin tegen bijvoorbeeld pneumokokken kan men de T-celafhankelijke respons onderzoeken. Dit is pas zinvol vanaf de leeftijd van twee à drie jaar (Tabel 12-1). Tenslotte kan desgewenst de primaire immuunrespons worden bepaald op een antigeen dat de patiënt nog niet is tegengekomen: een 'neoantigeen'. Voorbeelden hiervan zijn de hemocyaninen van de wijngaardslak (*Helix pomatia*) en de ruwe sleutelgathoorn (*Diodora aspera*) en het in Nederland geregistreerde rabiesvaccin. Ook de antistoftiters na infecties kunnen worden gemeten, maar gebrek aan standaardisatie maakt de interpretatie van de resultaten moeilijk.

Tabel 12-1. Respons op enkele frequent geteste serotypen van het 23-valente pneumokokkenconjugaatvaccin

LEEFTIJD	TE VERWACHTEN RESPONS
12 maanden	Serotype 3
24-36 maanden	Serotypen 4 en 9
24-72 maanden	Serotypen 6, 14, 18, 19 en 23 (geleidelijk opkomend)

Bepaling

Materiaal. Per te bepalen specifieke antistof is 0,25 tot 0,5 ml serum meestal voldoende. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) te Bilthoven bepaalt op gestandaardiseerde wijze de antistofconcentraties tegen difterie en tetanus. Antistofbepaling tegen pneumokokken, meningokokken en *H. influenzae* voor immunologische diagnostiek wordt verricht in het laboratorium voor medische microbiologie en immunologie van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein, de medische laboratoria van de Reinier de Graaf Groep in Delft en de afdelingen medische immunologie van het UMC Utrecht en het Erasmus MC in Rotterdam. Tenzij bij hoge waarden is een

Tabel 12-2. Serotypen in de verschillende pneumokokkenconjugaatvaccins

VACCIN	SEROTYPE											
	1	2	3	4	5	6A	6B	7F	8	9N	9V	10A
7-valent				+			+				+	
10-valent	+			+	+		+	+			+	
13-valent	+		+	+	+	+	+	+			+	
23-valent	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	11A	12F	14	15B	17F	18C	19A	19F	20	22F	23F	33F
7-valent			+			+		+			+	
10-valent			+			+		+			+	
13-valent			+			+	+	+			+	
23-valent	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

eenmalige bepaling niet informatief. Bijna altijd is vaccinatie nodig met een dtp-boostervaccin voor de T-celafhankelijke respons en met een ongeconjugeerd pneumokokkenvaccin om de T-celafhankelijke respons te meten.

Methode. Deze hangt af van het antistoftype. Antistofconcentraties tegen difterie en tetanus worden bepaald met de toxinebindingsinhibitietest; de concentraties worden opgegeven in E/ml. Anti-Hib- en antipneumokokkenantistofconcentraties worden bepaald met behulp van de Luminex[®] multiplextechniek. Voor een goede interpretatie moeten pneumokokkenantistoffen tegen meerdere serotypen worden bepaald. Afhankelijk van het laboratorium en het antigeen worden de antistofconcentraties bepaald in de IgM-, IgG- of IgA-klasse. De concentraties worden opgegeven in µg/ml.

Interpretatie

De antistofconcentraties tegen difterie en tetanus behoren bij een routinematig gevaccineerd kind met een normaal afweersysteem meer dan 0,1 E/ml te bedragen. Tenzij al bij de eerste bepaling hoge concentraties worden gevonden, moet voor immunologische diagnostiek de boosterrespons 3 à 4 weken na revaccinatie worden gemeten. Verdubbeling van de titer duidt op enige respons op de eiwitantigenen, maar een 'gezonde' respons is minimaal viermaal hoger. Bij kinderen jonger dan 1 jaar kan men lagere concentraties verwachten.

Voor de respons op het 23-valente pneumokokkenpolysacharidevaccin bestaan geen goede referentiewaarden. Als het kind in het kader van het RVP is gevaccineerd met een pneumokokkenconjugaatvaccin, dan kunnen de pneumokokkenserotypen van dat vaccin niet worden gebruikt voor de interpretatie van de polysachariderespons. Tabel 12-2 geeft een overzicht van de serotypen in de verschillende soorten vaccins. Over het algemeen wordt de respons als adequaat beschouwd als bij meer dan de helft van de serotypen een IgG-postvaccinatieconcentratie van tenminste 1,0 µg/ml is bereikt. Verder kan men verwachten dat de concentratie per serotype tenminste verdubbelt. Een onvoldoende respons duidt op SPAD. Deze komt vaak in combinatie voor met IgG2-deficiëntie. Een onvoldoende respons op het Hib-conjugaatvaccin bij (vrijwel) normale immunoglobulinespiegels past bij een (geringe) specifieke antistofdeficiëntie.

Hoofdstuk 13

COMPLEMENT

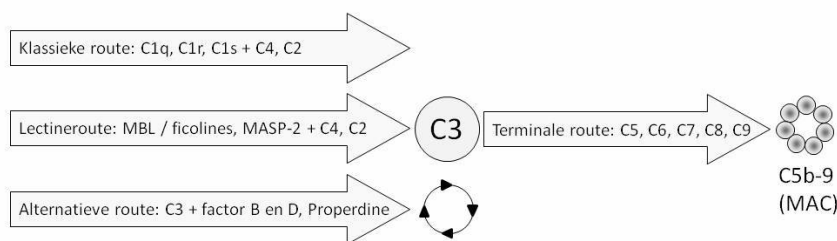
A. Roos en D. Hamann

Inleiding

Het complementsysteem bestaat uit een groot aantal eiwitten met in de circulatie relatief lage concentraties. De productie vindt voor 90 à 95% plaats in de lever. Een van de uitzonderingen is C1q, dat wordt aangemaakt door monocytten, macrofagen en dendritische cellen. Complement komt in niet-geactiveerde vorm voor in de circulatie en in lichaamsvloeistoffen en weefsels. Er zijn drie activeringsroutes bekend, die respectievelijk de klassieke route, de alternatieve route en de lectineroute worden genoemd (Figuur 13-1). Elke route heeft een eigen activeringsmechanisme. Bij de klassieke route loopt dat via het herkenningsmolecuul C1q, dat via de enzymen C1r en C1s de complementfactoren C4 en C2 activeert. Bij de lectineroute verloopt de activering van C4 en C2 door middel van het enzym MASP-2, dat is geassocieerd met de herkenningsmoleculen van de lectineroute, waaronder MBL en de ficolines. Via alle drie de routes wordt de centrale complementcomponent C3 geactiveerd; bij de alternatieve route gebeurt dat via factor B, factor D en properdine. Vanaf C3 wordt via alle routes de terminale complementroute geactiveerd, met de factoren C5, C6, C7, C8 en C9. De alternatieve route zorgt voor versterking van het signaal, waardoor complementactivering uiteindelijk leidt tot de vorming van het MAC, bestaande uit C5b tot en met C9, dat wordt ingebouwd in de membranen van cellen en bacteriën en cytolyse kan veroorzaken.

Complementdisfunctie

De activering van het complementsysteem is een enzymatisch proces, dat in principe doorgaat tot alle substraat is verbruikt. Door complementconsumptie kan dus secundaire deficiëntie ontstaan. Overmatige activering wordt voorko-



Figuur 13-1. De drie activeringroutes van het complementsysteem. De *klassieke route* activeert C3 door binding van C1q aan een ligand (bijvoorbeeld een immuuncomplex), gevolgd door activering van C4 en C2 door het protease C1s. C1s zelf wordt geactiveerd door C1r. C1r en C1s zijn geassocieerd met C1q. De *lectineroute* activeert C3 door binding van MBL of een ficoline aan een suikerligand, bijvoorbeeld van een bacterie, gevolgd door activering van C4 en C2 door het protease MASP-2. MASP-2 is geassocieerd met MBL, ficoline-1, ficoline-2 en ficoline-3. Zowel de klassieke als de lectineroute gebruikt het complex C4b2a als C3-activerend enzym. De *alternatieve route* wordt geactiveerd door spontane activering van C3 (*'tickover'*), gevolgd door binding van factor B en activering van factor B door factor D. Hierbij wordt het complex C3bBb gevormd als C3-splitsend enzym van de alternatieve route. Properdine zorgt voor noodzakelijke stabilisatie en voor ligandbinding. De alternatieve route is tevens een belangrijke amplificatieroute. Activering van C3 resulteert in de terminale complementroute, eindigend met de vorming van het *membrane attack complex* (C5b-9).

men door verschillende regulatoren en remmers (Tabel 13-1). C1-esteraseremmer is belangrijk in de vroege fase van de klassieke en de lectineroute, terwijl de factoren H en I essentieel zijn voor controle van de alternatieve route. Een gebrek aan regulatie van de alternatieve route, bijvoorbeeld door genetische of verworven disfunctie van factor H of factor I, kan resulteren in membranoproliferatieve glomerulonefritis (*dense deposit disease*) en atypisch HUS. Beide ziekten kunnen op jonge leeftijd fulminant verlopen. Tegen C3-convertase, het enzymcomplex dat C3 activeert, gerichte antilichamen (C3-nefritische factor) veroorzaken overactiviteit van C3-convertase, eveneens met membranoproliferatieve glomerulonefritis tot gevolg.

De binding van geactiveerd C4 en C3 aan lichaamseigen cellen kan resulteren in cytolyse. Dit wordt voorkomen door de membraangebonden remmers van de lichaamseigen cellen (Tabel 13-2). De bekendste remmers zijn *decay accelerating factor* (DAF; CD55) en CD59. Paroxismale nachtelijke hemo-

Tabel 13-1. Belangrijke circulerende remmers van het complementsysteem

MOLECULE	FUNCTIE
C1-esteraseremmer	Remt C1r en C1s (klassieke route) en MASP-2 (lectineroute)
Factor I	Afbraak van geactiveerd C3 en geactiveerd C4
Factor H	Cofactor voor de factor I-afhankelijke afbraak van geactiveerd C3
	Versnelt de afbraak van C3bBb (alternatieve route)
C4-bindingseiwit	Cofactor voor de factor I-afhankelijke afbraak van geactiveerd C4
	Versnelt de afbraak van C4b2a (klassieke route)
S-proteïne (vitronectine)	Remt terminale complementroute en MAC (C5b-9)
Clusterine	Remt terminale complementroute en MAC (C5b-9)

Tabel 13-2. Belangrijke membraangebonden remmers van het complementsysteem

MOLECULE	FUNCTIE
Membraancofactoreiwit (MCP, CD46)	Cofactor voor de factor I-afhankelijke afbraak van geactiveerd C4 en C3
Complementreceptor 1 (CR1, CD35, C3b-receptor)	Versnelt de afbraak van C3bBb (alternatieve route) Versnelt de afbraak van C4b2a (klassieke route) Cofactor voor de factor I-afhankelijke afbraak van geactiveerd C4 en C3
<i>Decay accelerating factor</i> (DAF, CD55)	Versnelt de afbraak van C3bBb (alternatieve route) Versnelt de afbraak van C4b2a (klassieke route)
Homologe restrictiefactor (HRF, CD59, protectine)	Remt de terminale complementroute Remt de vorming van het MAC (C5b-9)

globinurie wordt veroorzaakt door klonale deficiëntie van deze twee moleculen, wat overmatige cytolyse van erythrocyten geeft.

Indicaties

Complementdeficiënties zijn zeldzaam. Onderzoek naar complementspiegels en complementactiviteit kan nuttig zijn bij recidiverende (meningokokken)in-

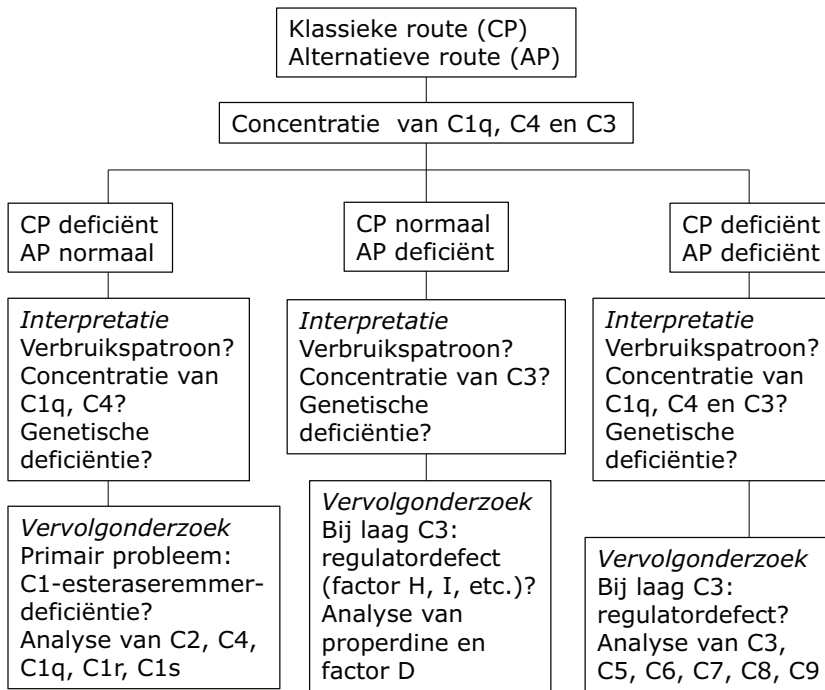
fecties en auto-immuunziekten (zie Hoofdstuk 10), bij verdenking op angio-neurotisch oedeem als gevolg van C1-esteraseremmerdeficiëntie en bij het uitwerken van de differentiaaldiagnose van glomerulaire aandoeningen. Bij voorkeur verwerft men eerst een globaal inzicht in de functie van de drie activeringroutes. Er zijn betrouwbare screeningstests beschikbaar voor de klassieke route en de alternatieve route, waarbij men kan kiezen tussen de klassieke hemolytische bepalingsmethoden, CH50 voor de klassieke en AP50 voor de alternatieve route, en de recent ontwikkelde en inmiddels veel gebruikte ELISA's. Ook voor de lectineroute zijn ELISA's beschikbaar; deze meten functioneel MBL, dat echter ook bij gezonde personen frequent ontbreekt. Functionele tests voor de ficolines zijn slechts beperkt beschikbaar.

Men start meestal met screeningstests. Aan de hand van de uitkomsten kan men besluiten tot nadere analyse van specifieke complementfactoren of activeringproducten, zoals C3d. Zo kan men nagaan wat de relatie van de afwijkende uitkomst met de aandoening is en of de complementdeficiëntie aangeboren of verworven is.

Bepaling

Materiaal. CH50, AP50 en vergelijkbare functietests worden verricht in vers (of vers ingevroren) serum verkregen uit 2 tot 5 ml stolbloed. Men laat het bloed gedurende een uur bij kamertemperatuur stollen en centrifugeert het direct daarna. Het serum wordt bij voorkeur verdeeld over meerdere buizen van bijvoorbeeld 0,5 ml en ingevroren bij $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bij opslag tot een maand is $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ voldoende). Wanneer het monster moet worden verzonden, wordt het bloed direct na afname in een bak smeltend ijs geplaatst en het serum ingevroren. Bij stoltijden van langer dan een uur en het bewaren van serum bij kamertemperatuur kan de uitslag foutief verlaagde zijn. Voor de bepaling van complementafbraakproducten is in het algemeen EDTA-plasma nodig, dat na afname zo snel mogelijk moet worden gekoeld en ingevroren.

Methode. De functietests zijn gebaseerd op hemolysereacties of maken gebruik van ELISA. Daarbij gebruikt men specifieke liganden, die een bepaalde route activeren, waarbij de buffercondities de specificiteit waarborgen. In gespecialiseerde laboratoria kunnen alle individuele componenten immunochemisch of functioneel worden bepaald. De referentiewaarden verschillen per laboratorium en ook de bepalingen van de complementafbraakproducten zijn niet gestandaardiseerd. De immunochemische tests van onder meer C3 en C4 zijn beter vergelijkbaar. De interpretatie van de uitslagen en de identificatie van



Figuur 13-2. Interpretatie van afwijkende laboratoriumtests voor complement. Zie voor uitleg de tekst.

complementdefecten is gecompliceerd en vergt specifieke kennis. Wanneer de gezamenlijke resultaten een genetische complementafwijking aantonen, kan deze op DNA-niveau worden bevestigd.

Interpretatie

De interpretatie van afwijkende functietests van klassieke en alternatieve route wordt vergemakkelijkt door meting van de concentraties van C4, C3 en eventueel C1q (Figuur 13-2). Afwijkingen als gevolg van verbruik van complementfactoren moeten worden onderscheiden van blokkades als gevolg van een genetisch defect. Het klinisch beeld van de patiënt is van groot belang bij de interpretatie; de in het laboratorium aangetoonde complementpathologie kan zowel de oorzaak als het gevolg zijn van de ziekte van de patiënt. Complementverbruik komt voor bij systeemziekten, maar ook bij aangeboren en verworven

regulatordeficiënties. Verbruik verraadt zich in het algemeen door verlaagde, maar meetbare functies en concentraties, terwijl bij een aangeboren defect een of meer routes geheel geblokkeerd zijn.

Niet elke test hoeft hetzelfde te laten zien. Properdinedeficiëntie resulteert in volledige blokkade van de alternatieve route wanneer bepaald met ELISA, terwijl de AP50 nog hemolytische activiteit kan tonen. Aangeboren deficiënties kunnen worden geïdentificeerd door de relevante factoren stap voor stap te evalueren met functionele tests, eventueel gevolgd door moleculaire diagnostiek. Aangeboren defecten in de lectineroute (MBL, MASP-2, ficoline-3) kunnen ook met functietests worden opgespoord. De interpretatie hangt sterk af van de gebruikte test.

Literatuur

Kooten C van, Daha MR, Aangeboren immuniteit en acute ontsteking. In: Benner R, Kraal G, Dissel J van, Lier R van (red). *Medische immunologie*. 3e druk. Doetinchem: Reed Business, 2013:29-51.

Hooijkaas H, Mohrmann K, Smeets LC, Souverijn JHM, Tax GHM (red.) *Handboek medische laboratoriumdiagnostiek*. 2e druk. Houten: Prelum, 2013.

Hoofdstuk 14

IMMUNOFENOTYPERING

*M. van der Burg, G.J. Driessen,
J.J.M. van Dongen en
E.M.M. van Leeuwen*

Inleiding

Het merendeel van de leukocyten in de verschillende stadia van de hematopoëse kan morfologisch worden gekarakteriseerd, maar voor het herkennen van de verschillende soorten lymfocyten, zoals B-lymfocyten, T-lymfocyten en NK-cellen, en hun subpopulaties, is immunofenotypering nodig. Hierbij wordt met specifieke monoklonale antistoffen de expressie van leukocytenantigenen bepaald. Deze immunologische markers zijn deels van suikergroepen voorziene eiwitten, die op de celmembraan tot expressie worden gebracht of intracellulair voorkomen. De immunofenotypering van lymfocyten in perifeer bloed is van belang voor de evaluatie van hematologische en immunologische afwijkingen. Hier ligt de nadruk op de toepassing van immunofenotypering bij immunologische stoornissen.

Indicaties

Immunofenotypering van lymfocyten in perifeer bloed kan nuttig zijn als aan een afweerstoornis wordt gedacht. Bij hiv-infectie wordt immunofenotypering gebruikt om het aantal CD4-positieve Th-cellen te vervolgen, onder andere voor het beoordelen van het effect van de antiretrovirale therapie. Een beknopt inzicht in de lymfocytenpopulaties in het perifere bloed kan worden verkregen door labeling met antistoffen tegen CD19 (B-lymfocyten), CD3, CD4 en CD8 (T-lymfocyten) en CD16 en CD56 (NK-cellen). Naar behoefte kan aanvullende immunofenotypering plaatsvinden met specifieke eiwitten: eiwitten die een indicatie geven van de rijpheid van de cellen, activeringseiwitten, adhesie-eiwitten,

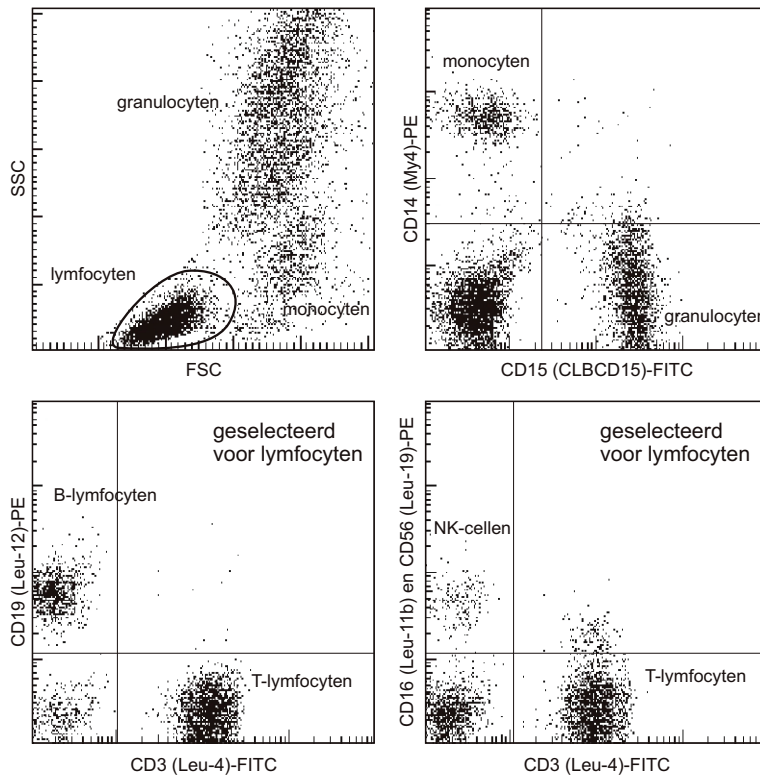
eiwitten van het humane leukocytenantigeensysteem (HLA), apoptose-eiwitten en receptoreiwitten als Fc- en cytokinereceptoren.

Immunofenotypering van voorloper-B-cellen in het beenmerg wordt vooral gebruikt bij SCID zonder B-cellen ('B-negatieve SCID') en bij agammaglobulinemie met sterk verlaagde B-celgetallen in het perifere bloed. Door vast te stellen waar in de B-celontwikkeling de blokkade optreedt, kan men differentiëren tussen de verschillende vormen van SCID en agammaglobulinemie. Dan kan ook gericht molecuulair-genetisch onderzoek worden verricht (zie Hoofdstuk 17).

Bepaling

Materiaal. Voor immunofenotypering is ongeveer 5 ml (voor kinderen jonger dan 2 jaar 3 à 4 ml) bloed of 2 à 3 ml beenmerg nodig, afgenomen in een heparinebuis. Transport kan plaatsvinden bij kamertemperatuur, liefst in de ochtend, omdat analyse bij voorkeur plaatsvindt op de dag van afname.

Methode. Kleine hoeveelheden bloed worden in buisjes gepipetteerd. Aan elk buisje worden met een fluorochroom gelabelde monoklonale antistoffen toegevoegd. Door verschillende fluorochromen te gebruiken, kan men elk buisje meerdere monoklonale antistoffen gebruiken. De antistoffen zijn gericht tegen membraangebonden of intracellulair voorkomende eiwitten, aangegeven met een *cluster of differentiation* (CD)-nummer. Na incubatie worden de cellen in de buisjes gewassen en de erythrocyten, voor zover nog nodig, gelyseerd. De verkregen celsuspensies worden in een flowcytometer gebracht. De cellen passeren een laser die de fluorochromen aanslaat (excitatie), zodat ze licht van een andere golflengte uitzenden (emissie). Dit fluorescentielicht wordt gemeten en gecombineerd met gegevens over de lichtverstrooiing van dezelfde cel. De voorwaartse lichtverstrooiing (*forward scatter*, FSC) is een maat voor de grootte van de cellen, de zijwaartse lichtverstrooiing (*side scatter*, SSC) voor de onregelmatigheid van de cellen, wat betreft zowel de vorm van cel en kern als de aanwezigheid van granula. Deze lichtverstrooiing maakt goed onderscheid mogelijk tussen lymfocyten en de andere typen leukocyten (Figuur 14-1). In hetzelfde monster worden het leukocytengetal en de differentiatie gemeten, zodat de concentraties van alle subpopulaties kunnen worden berekend.



Figuur 14-1. Immunofenotypering met behulp van flowcytometrie. Deze figuur laat de analyse zien van bloed van een gezonde vrijwilliger. A: FSC is een maat voor de grootte van de cellen, SSC voor de onregelmatigheid ervan (veel of weinig granula, ronde of onregelmatige kern). Iedere punt stelt een leukocyt voor, in het spreidingsdiagram geplaatst op basis van FSC en SSC. Op basis van de lichtverstrooiing kunnen lymfocyten, monocyten en granulocyten worden onderscheiden. B: naast de lichtverstrooiing kan ook de expressie van CD14 en CD15 dienen om respectievelijk monocyten en granulocyten te onderscheiden. Lymfocyten brengen deze eiwitten niet tot expressie; zij bevinden zich linksonder in het paneel. C: CD3- en CD19-labeling geanalyseerd in de lymfocyten-gate, de elektronische selectie van lymfocyten op basis van het FSC-SSC-patroon. CD3-positieve T-lymfocyten kunnen zo worden onderscheiden van CD19-positieve B-lymfocyten. D: op dezelfde wijze kunnen CD3-positieve T-lymfocyten worden onderscheiden van CD3-negatieve, CD16/CD56-positieve NK-cellen.

Tabel 14-1. Referentiewaarden ($\times 10^9/l$) voor de belangrijkste lymfocytensubpopulaties in bloed¹

SUBPOPULATIE	PASGE-BORENIEN	1 WEEK TOT 2 MND	2-5 MAAN-DEN	5-9 MAAN-DEN	9-15 MAAN-DEN	15-24 MAAN-DEN	2-5 JAAR	5-10 JAAR	10-16 JAAR	VOLWAS-SENIEN
Aantal kinderen	35	13	46	105	70	33	33	35	23	51
Lymfocyten totaal	4,1 (2,2-6,9) [1,8-7,4]	6,7 (4,0-11,3)	5,9 (3,9-8,6) [3,7-9,6]	6,0 (4,0-9,0) [3,8-9,9]	5,5 (3,1-8,7) [2,6-10,4]	5,6 (3,4-8,9) [2,7-11,9]	3,3 (2,3-5,6) [1,7-6,9]	2,8 (1,6-4,3) [1,1-5,9]	2,2 (1,3-3,0) [1,0-5,3]	1,8 (1,1-2,5) [0,7-2,8]
CD19+ B-cellen	0,5 (0,2-1,0) [0,1-1,1]	1,0 (0,3-1,7)	1,3 (0,8-2,6) [0,6-3,0]	1,3 (0,8-2,2) [0,7-2,5]	1,4 (0,7-2,4) [0,6-2,7]	1,3 (0,9-2,5) [0,6-3,1]	0,8 (0,4-1,5) [0,2-2,1]	0,5 (0,3-0,7) [0,2-1,6]	0,3 (0,2-0,5) [0,2-0,6]	0,2 (0,1-0,4) [0,1-0,5]
CD3+ T-cellen	2,5 (1,1-4,2) [0,8-4,9]	4,6 (2,8-6,5)	3,6 (2,4-5,6) [2,3-6,5]	3,8 (2,7-6,1) [2,4-6,9]	3,4 (1,8-5,9) [1,6-6,7]	3,5 (2,2-5,5) [1,4-8,0]	2,3 (1,4-3,6) [0,9-4,5]	1,9 (1,1-2,8) [0,7-4,2]	1,5 (1,0-2,0) [0,8-3,5]	1,2 (0,7-1,9) [0,7-2,1]
CD3+/CD4+ T-cellen	1,8 (0,8-2,9) [0,5-3,4]	3,5 (2,1-4,9)	2,5 (1,6-4,2) [1,5-5,0]	2,8 (1,7-4,1) [1,4-5,1]	2,3 (1,3-4,1) [1,0-4,6]	2,2 (1,1-3,6) [0,9-5,5]	1,3 (0,7-2,0) [0,5-2,4]	1,0 (0,5-1,8) [0,3-2,0]	0,8 (0,5-1,3) [0,4-2,1]	0,7 (0,4-1,3) [0,3-1,4]
CD3+/CD8+ T-cellen	0,8 (0,3-1,8) [0,2-1,9]	1,0 (0,5-1,6)	1,0 (0,7-1,5) [0,5-1,6]	1,1 (0,7-1,8) [0,6-2,2]	1,1 (0,5-1,6) [0,4-2,1]	1,2 (0,5-1,8) [0,4-2,3]	0,8 (0,5-1,4) [0,3-1,6]	0,8 (0,4-1,2) [0,3-1,8]	0,4 (0,3-0,8) [0,2-1,2]	0,4 (0,2-0,7) [0,2-1,2]
CD3+/TCR $\alpha\beta$ + T-cellen	2,4 (1,1-4,0) [0,8-4,7]	4,4 (2,6-6,2)	3,2 (2,2-5,3) [2,1-6,3]	3,5 (2,5-5,9) [2,1-6,6]	3,3 (1,7-5,5) [1,5-6,4]	3,2 (2,0-5,4) [1,2-7,5]	2,1 (1,4-3,6) [1,1-4,4]	1,6 (1,0-2,6) [0,8-3,5]	1,3 (0,8-1,8) [0,7-2,9]	1,2 (0,7-1,8) [0,6-2,0]
CD3+/TCR $\gamma\delta$ + T-cellen	0,06 (0,03-0,2) [0,02-0,3]	0,1 (0,02-0,2)	0,1 (0,08-0,3) [0,06-0,3]	0,2 (0,09-0,3) [0,08-0,4]	0,2 (0,07-0,4) [0,05-0,5]	0,3 (0,08-0,5) [0,06-0,8]	0,2 (0,1-0,3) [0,08-0,3]	0,2 (0,07-0,5) [0,06-0,6]	0,1 (0,04-0,2) [0,04-0,2]	0,06 (0,02-0,2) [0,02-0,2]
CD3+/CD16.56+ NK-cellen	0,8 (0,2-1,8) [0,1-1,9]	0,5 (0,3-0,8)	0,3 (0,2-0,9) [0,1-1,3]	0,3 (0,2-0,8) [0,1-1,0]	0,4 (0,2-0,9) [0,2-1,2]	0,4 (0,1-1,1) [0,1-1,4]	0,4 (0,1-0,7) [0,1-1,0]	0,3 (0,1-0,6) [0,09-0,9]	0,3 (0,1-0,7) [0,07-1,2]	0,3 (0,1-0,4) [0,09-0,6]

¹: Per leeftijdsgroep (uitgezonderd die tussen 1 week en 2 maanden) zijn weergegeven de mediaan, 10^e en 90^e percentiel (gebogen haakjes) en 5^e en 95^e percentiel (rechte haakjes). Bij de leeftijdsgroep 1 week-2 maanden zijn het gemiddelde en de $\pm 1,282$ SD-waarden weergegeven; deze laatste komen ongeveer overeen met het 10^e en 90^e percentiel. Ontleend aan Comans-Bitter et al., 1997.

Interpretatie

Lymfocytensubpopulaties. Bij kinderen kunnen de concentraties van de lymfocytensubpopulaties in het perifere bloed en hun procentuele bijdrage aan de gehele lymfocytenpopulatie grote variaties vertonen. Voor een goede interpretatie van de resultaten van immunofenotypering worden leeftijdsgerelateerde referentiewaarden gebruikt (Tabel 14-1). Omdat de leeftijdsgebonden variatie en de frequent optredende lymfocytose ertoe leiden dat percentages bij kinderen een onjuiste indruk kunnen geven van de werkelijke omvang van de subpopulaties, gebruikt men bij de beoordeling liever concentraties dan de procentuele verdeling.

Immunofenotypering wordt liefst in een klinisch stabiele periode uitgevoerd. Infecties en immunosuppressiva kunnen invloed hebben op de omvang van de subpopulaties. Bij een virale pneumonie bijvoorbeeld migreren CD8-positieve cytotoxische T-lymfocyten naar het longweefsel, leidend tot lage concentraties in het bloed. Bij pasgeborenen doet zich een ander probleem voor. In navelstrengbloed en in het bloed van pasgeborenen verloopt de erythrocytolyse vertraagd, waardoor deze tijdens de immunofenotypering nog onvoltooid kan zijn. Door extra labeling kunnen de onglyseerde en onrijpe normoblasten apart worden gemeten, zodat de uitslagen voor deze ‘contaminatie’ kunnen worden gecorrigeerd en fouten in de interpretatie kunnen worden voorkomen.

B-lymfocyten. In perifeer bloed komen verschillende B-celsubpopulaties voor: transitionele en naïeve rijpe B-cellen, die nog niet in contact zijn geweest met antigenen, en verschillende typen geheugen-B-cellen, die specifieke antistoffen aanmaken. Patiënten met agammaglobulinemie hebben doorgaans weinig of geen perifere B-cellen. Bij andere vormen van antistofdeficiëntie, waaronder CVID, kunnen wel perifere B-cellen aanwezig zijn, maar worden niettemin onvoldoende (specifieke) antistoffen gemaakt doordat verschillende B-celsubpopulaties ontbreken. B-celsubpopulatieanalyse vormt dan het startpunt van de immunologische diagnostiek.

T-lymfocyten. De CD4- en CD8-positieve T-celpopulatie in het perifere bloed omvat drie subpopulaties met verschillende differentiatiestatus: naïeve T-cellen, geheugen-T-cellen en effector-geheugen-T-cellen. Bij jonge kinderen zijn de meeste T-cellen nog naïef; naarmate ze meer infecties hebben doorgemaakt, nemen de andere subpopulaties in omvang toe. Als de voor de leeftijd en infectieanamnese gecorrigeerde subpopulatie naïeve T-cellen te groot of te klein is, moet worden gezocht naar een stoornis in de T-celafweer. Het percentage CD8-positieve effector-geheugen-T-cellen is sterk geassocieerd met door-

gemaakte cytomegalie. Desgewenst kunnen ook andere membraanmoleculen als scheidingscriterium worden gebruikt, bijvoorbeeld voor onderzoek naar CD4-positieve regulator-T-cellen (belangrijk bij de preventie van auto-immuunfenomenen) of gamma-delta-positieve T-cellen (belangrijk voor de mucosale immuniteit).

Literatuur

- Berkowska MA, Driessen GJ, Bikos V, et al. Human memory B cells originate from three distinct germinal center-dependent and -independent maturation pathways. *Blood* 2011;118:2150-8.
- Burg M van der, Gennery AR. Educational paper: the expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011;170:561-71.
- Burg M van der, Zelm MC van, Driessen GJ, Dongen JJM van. New frontiers of primary antibody deficiencies. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:59-73.
- Comans-Bitter WM, Groot R de, Beemd R van den, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. *J Pediatr* 1997;130:388-93.
- Driessen GJ, Zelm MC van, Hagen PM van, et al. B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. *Blood* 2011;118:6814-23.
- Hamann D, Baars PA, Rep MH, et al. Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8+ T cells. *J Exp Med* 1997;186:1407-18.
- Kuijpers TW, Vossen MT, Gent MR, et al. Frequencies of circulating cytolytic, CD45RA+CD27-, CD8+ T lymphocytes depend on infection with CMV. *J Immunol* 2003;170:4342-8.

Hoofdstuk 15

LYMFOCYTENFUNCTIES

*P.A. Baars, J.M. van den Berg en
L. van de Corput*

Inleiding

De belangrijkste lymfocytenfuncties die kunnen worden getest, zijn antigeenherkenning, signalering, klonale expansie, differentiatie in effectorcellen (cytotoxische T-cellen, Th-cellen) en productie en secretie van effectormoleculen (cytokinen, immunoglobulinen). Meestal wordt de klonale expansie van T-lymfocyten getest in een proliferatieproef, waarbij ook de productie van cytokinen en immunoglobulinen kan worden gemeten. Als de cellen onder invloed van een bepaalde stimulus niet of minder prolifereren, kan dat wijzen op een specifiek defect in de betreffende signaleringsroute. Het indicatiegebied voor deze tests is beperkt tot die patiënten met verdenking op gecombineerde immunodeficiëntie bij wie de diagnose op grond van immunofenotypering niet duidelijk is.

Ook de functie van NK-cellen kan worden onderzocht (zie Hoofdstuk 8). Dit is van belang bij verdenking op XLP of HLH. Door een defect in de granulagemedieerde cytotoxische route kan de NK-functie verminderd of afwezig zijn.

Lymfocytenproliferatietest

Materiaal. Uit perifeer bloed worden de mononucleaire cellen (PBMC) geïsoleerd. Daaronder vallen alle leukocyten, met uitzondering van de granulocyten. Bij voorkeur gebruikt men binnen 24 uur na afname geïsoleerde cellen, eventueel ingevroren PBMC.

Methode. Een vaste hoeveelheid PBMC wordt verdeeld over een met kweekmedium gevulde multititerplaat. Daaraan worden polyklonale stimuli, anti-genspecifieke stimuli of cytokinen toegevoegd. Na 4 tot 6 dagen kweken

wordt de mate van proliferatie van de cellen uitgelezen. Dit kan op verschillende manieren. Vroeger werd vaak gebruik gemaakt van radioactief gelabeld thymidine, waarmee de cellen in de laatste 4 tot 12 uur van de kweek werden geïncubeerd. ^3H -thymidine wordt opgenomen door prolifererende cellen en ingebouwd in het DNA. De hoogte van het radioactieve signaal van de cellen is een maat voor de mate van proliferatie. Hiermee kan men echter niet nagaan om welke van de in PBMC aanwezige celtypen het gaat. Tegenwoordig worden de PBMC dan ook steeds vaker van tevoren gelabeld met een fluorochroom, carboxyfluoresceïnesuccinimidylester (CFSE). CFSE tast de vitaliteit en functie van de cellen niet aan en wordt na deling gelijkelijk verdeeld over de dochtercellen. Hoe meer de cellen zich delen, hoe lager CFSE-concentratie per cel en hoe lager dus de fluorescentie per cel.

De fluorescentie wordt gemeten met flowcytometrie, waarmee door gebruik van specifieke fluorescerende labels ook de T-, B- en NK-cellen apart kunnen worden geanalyseerd. Zo kan het aantal delingen worden geteld. Voorafgaand aan het kleuren van de cellen voor de flowcytometrie kan het supernatant worden verzameld voor bepaling van IgG, IgM en cytokinen. Dit levert informatie over de lymfocytenfunctie: het vermogen om onder invloed van verschillende stimuli immunoglobulinen en cytokinen te produceren.

NK-celtest

Materiaal. Net als bij de lymfocytenproliferatietest worden PBMC gebruikt. Bij voorkeur worden voor de bepaling binnen 8 uur na afname geïsoleerde cellen gebruikt.

Methode. Het principe van de NK-celtest is gebaseerd op het feit dat NK-cellen 'spontaan' tumorcellen kunnen lyseren. Een vaste hoeveelheid (CD3-negatieve, CD56-positieve) NK-cellen uit de PBMC-populatie wordt verdeeld over een met kweekmedium gevulde multititerplaat. Als doelcellen wordt een vaste hoeveelheid met chroom-51 gelabelde K562-tumorcellen toegevoegd. Na 4 uur incubatie wordt de radioactiviteit in het medium gemeten als maat voor de lysis door NK-cellen. Spontane (minimale) lysis en achtergrondradioactiviteit worden gemeten met alleen tumorcellen en maximale lysis met toevoeging van triton-X-100. Zo kan voor elke effectorcel-doelcelratio de mate van lysis worden vastgesteld, uitgedrukt als percentage van het verschil tussen maximale en minimale lysis. De functie van de NK-cellen kan zo worden gekwantificeerd. Afhankelijk van het lysispercentage en de dosis-responscurve wordt verdere moleculaire analyse ingezet om de diagnose HLH of XLP te bevestigen.

Hoofdstuk 16

GRANULOCYTFUNCTIES

A.T.J. Tool, J.M. van den Berg en D. Roos

Inleiding

Bij onderzoek van de granulocytenfuncties worden gezuiverde granulocyten gebruikt. De te onderzoeken functies zijn gerichte beweging in een gradiënt van een chemoattractant (chemotaxie), fagocytose en doden (*killing*) van gefagocyteerde micro-organismen en de activiteit van het enzymstelsel dat bactericide zuurstofproducten vormt, de NADPH-oxidaseactiviteit.

Indicaties

Bepaling van de granulocytenfuncties komt in aanmerking als het vermoeden van een afweerstoornis berust op de combinatie van ernstige bacteriële en schimmelinfecties en een normaal granulocytengetal (zie Hoofdstuk 7). Ook onbegrepen granulomateuze ontstekingen en afters kunnen wijzen op een granulocytendefect.

Bepaling

Materiaal. Voor het onderzoek wordt bloed afgenomen dat gezien de korte levensduur van neutrofiële granulocyten nog dezelfde ochtend bij kamertemperatuur op het laboratorium moet arriveren. Daarom is vooraf overleg met het laboratorium nodig. Het onderzoek vindt alleen plaats in gespecialiseerde laboratoria. De testuitslag wordt vergeleken met referentiewaarden van gezonde donoren. Bovendien wordt parallel materiaal van een gezonde donor onderzocht ter correctie voor eventuele dagvariaties.

Chemotactische activiteit. Voor bepaling van de chemotactische activiteit worden als chemoattractanten gebruikt N-formylmethionylleucylfenylalanine (fMLP), IL-8, C5a en plaatjesactiverende factor (PAF). De migratie van neutrofielen wordt gekwantificeerd met zogenaamde *FluoroBlok inserts* voor een microtiterplaat, met een poriëgrootte van 3 μm en een dikte van 10 μm . De met een fluorescerende stof gelabelde neutrofielen worden in het *insert* gebracht en de chemoattractant in de microtiterplaat. De granulocyten migreren door het filter, waarin de concentratie chemoattractant door diffusie oploopt. Tijdens deze migratie moeten de cellen zich vervormen om de poriën te kunnen passeren. De migratiesnelheid van de gelabelde granulocyten door het filter wordt gekwantificeerd door de fluorescentie in de microtitelplaat te vervolgen. De software berekent zowel de maximale helling, als maat voor de snelheid, als de totale fluorescentie, als maat voor de aantallen neutrofielen die het filter gepasseerd zijn, uitgedrukt als percentages van de referentiewaarden.

Een andere manier om de chemotactische activiteit te meten is met een zogenaamd TaxiScanapparaat. Met een microchip wordt een 'tunnel' gecreëerd tussen de cellen en de chemoattractant, met een 'hoogte' van 5 μm en een lengte van 260 μm . De cellen worden elke 30 sec gefotografeerd, zodat migratiesnelheid en -richting kunnen worden gemeten.

Fagocytose en killing. Het proces van fagocytose en doden van micro-organismen kan worden gevolgd door de micro-organismen te incuberen met granulocyten van de patiënt en bij tussenpozen na lysis van de granulocyten het aantal nog levende bacteriën te bepalen. Deze test kan worden uitgevoerd met bacteriën (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) en schimmels (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*).

NADPH-oxidaseactiviteit. Geactiveerde neutrofiële granulocyten vormen bactericide zuurstofradicalen, zoals superoxide en waterstofperoxide. De hiervoor benodigde zuurstof wordt opgenomen uit de omgeving. De oxidaseactiviteit kan worden gekwantificeerd door in een met gist geïncubeerde granulocyten-suspensie tijdens de fagocytose met een zuurstofelektrode de afname van de zuurstofconcentratie te meten, of door de hoeveelheid extracellulair H_2O_2 te kwantificeren met de kleurstof *Amplex Red*, die fluoresceert na oxidatie.

Met de semikwantitatieve nitroblauwtetrazolium (NBT)-test kan in elke cel afzonderlijk de aanwezigheid van oxidaseactiviteit worden vastgesteld. Het superoxide in gestimuleerde cellen reageert met het NBT in de oplossing, waarbij intracellulair onder de microscoop zichtbare, donkerblauwe neerslagen van formazan ontstaan.

Men kan ook met flowcytometrie een onder invloed van waterstofperoxide plaatsvindende enzymatische omzetting meten. De test is gebaseerd op omzetting van het niet-fluorescerend dihydrorodamine-123 tot rodamine-123, een groen fluorescerende stof. De gemeten fluorescentie is een indirecte maat voor de oxidaseactiviteit van de granulocyten.

Oppervlakte-eiwitten. Met immunofenotypering kunnen veel eiwitten en suikermoleculen op de buitenkant van de cel worden herkend. Voor granulocytenonderzoek zijn met name adhesiemoleculen en activerings- en degranulatiekenmerken en -receptoren relevant. Soms kan men volstaan met bepaling van de aanwezigheid van een van deze epitopen, zoals de CD18-expressie bij vermoeden van LAD. In andere gevallen is het verschijnen of verdwijnen van bepaalde epitopen na metabole stimulatie relevant, zoals CD63 en CD66b als kenmerken van degranulatie van respectievelijk de azurofiele en de specifieke granula. De aanwezigheid van intracellulaire eiwitten, zoals de oxidasecomponenten, kan worden bepaald na permeabilisering van de granulocyten.

Opsonische activiteit in serum. De circulerende opsoninen bestaan vooral uit antistoffen en complementfactoren. De binding van opsoninen aan pathogenen bevordert de opname van de micro-organismen door granulocyten. Defecten in de opsonische activiteit leiden indirect tot een gestoorde granulocytenfunctie. In verdund vers serum kan men de opsonisatie onderzoeken van micro-organismen, zoals *S. aureus*. De met opsoninen bedekte bacteriën worden blootgesteld aan neutrofiële granulocyten van een gezonde donor. De flowcytometrisch bepaalde maximale opnamesnelheid wordt uitgedrukt als percentage van de activiteit van een vers controleserum. Antistoftekorten kunnen tijdens de test worden hersteld door toevoeging van extra immunoglobuline.

Interpretatie

De chemotaxie is gestoord bij sommige syndromen, zoals het downsyndroom. De belangrijkste granulocytenfunctiestoornis is CGD, waarbij deficiëntie van NADPH-oxidase leidt tot gestoorde NADPH-oxidaseactiviteit en radicalenvorming. Nadere analyse kan daarbij plaatsvinden door immunofenotypering van de intracellulaire eiwitten in gepermeabiliseerde granulocyten. Opsonisatieproblemen kunnen wijzen op antistoftekorten of complementdisfunctie. Herstel van opsonisatieactiviteit na toevoeging van antistoffen duidt op een tekort aan immunoglobulinen, uitblijven ervan op complementdisfunctie.

Literatuur

Kuijpers TW, Weening RS, Roos D. Clinical and laboratory work-up of patients with neutrophil shortage or dysfunctions. *J Immunol Methods* 1999;232:211-29.

Hoofdstuk 17

DNA-DIAGNOSTIEK

*M. van der Burg, L. van de Corput en
J.J.M. van Dongen*

Inleiding

De DNA-diagnostiek van PID's is gericht op het aantonen van een genetisch defect in een van de kandidaatgenen. Sequentieanalyse met behulp van sangersequencing wordt nog beschouwd als gouden standaard, maar recente technologische ontwikkelingen op het gebied van sequentieanalyse maken het mogelijk om met behulp van *next generation sequencing* meerdere (zelfs alle) genen tegelijk te analyseren. Ook is het mogelijk om het hele exoom of ge-
noom te sequencen, wat met name wordt gebruikt voor het opsporen van ge-
netische defecten in nieuwe kandidaatgenen. Het opsporen van mutaties in
genomisch DNA begint met amplificatie van de coderende exonen van het
kandidaatgen met behulp van een polymerasekettingreactie (PCR).

Het stellen van een moleculaire diagnose is van groot belang voor pati-
ent en familie. Het maakt het mogelijk om tot een meer gerichte behandeling
van de aandoening te komen en om een beter langetermijnplan op te stellen,
gericht op de preventie van infecties en orgaanschade. Bovendien is het ook in
psychologisch opzicht voor patiënt en ouders van belang om te weten welke
aandoening het betreft en welke behandeling daarbij hoort. Dat maakt het ge-
makkelijker om het voorgestelde behandelingsprotocol en de preventieve
maatregelen na te leven. Tenslotte maakt een moleculaire diagnose geneti-
sche counseling en screening van gezinsleden en andere familieleden moge-
lijk, met het voordeel van vroege opsporing van nieuwe patiënten en eventueel
zelfs prenatale diagnostiek.

Tabel 17-1 Acht categorieën van primaire immunodeficiënties en de bijbehorende kandidaatgenen

Gecombineerde T- en B-celimmunodeficiënties

CD132C, JAK3, IL7RA, CD45, CD3D, CD3E, CD3Z, CORO1A, RAG1, RAG2, DCLRE1C, DNA-PKcs, AK2, ADA, LIG4, XLF, CD40L, CD40, PNP, CD3G, CD8A, ZAP70, ORAI1, STIM-1, TAP1/2, TAPBP, CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK/RFXB, FOXP1, TBX1, RMRP, IKAROS, STAT5B, ITK, MAGT1, DOCK8

Goed gedefinieerde immunodeficiëntiesyndromen

WASP, ATM, MRE11, NBS1, BLM, DNMT3B (ICF1), ZBTB24 (ICF2), PMS2, RNF168, TBX1, RMRP, SMARCAL1, SPINK5, STAT3, TYK2, DOCK8, SP110, DKC1, NOLA2 (NHP2), NOLA3 (NOP10), TERC, TERT, TIN2, IKAROS

Antistofdeficiënties

BTK, IGHM, CD179B/IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, ICOS, CD19, CD81, CD20, TNFRSF13B (TACI), TNFRSF13C (BAFFR), CD40LG, CD40, AICDA, UNG, IGH, IGK

Immunodisregulatieziekten

LYST, RAB27A, AP3B1, PRF1, (M)UNC13D, STX11, STXBP2, SH2D1A, XIAP, TNFRSF6, TNFSF6, CASP10, CASP8, NRAS, FADD, AIRE, FOXP3, IL2RA, ITCH

Aangeboren defecten in fagocytenaantallen of fagocytenfuncties

ELANE, GF11, HAX1, G6PC3, G6PT1, WASP, ROBLD3, TAZ, COH1, C16orf57, INTGB2 (CD18), FUCT1, KINDLIN3, RAC2, ACTB, FPR1, CTSC, C/EBPE, SBDS, CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, IL12R 1, IL12B, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB, IRF8, GATA2, CSF2RA

Defecten in het niet-specifieke immuunsysteem

NEMO, IKBA, IRAK4, MYD88, CXCR4, EVER1, EVER2, TLR3, UNC93B1, TRAF3, CARD9, IL17RA, IL17F, STAT1, APOL-1

Auto-inflammatoire aandoeningen

MEFV, MVK, CIAS1 (PYPAF1/NALP3), CIAS1, NLRP12, TNFRSF1A, IL10, IL10RA, IL10RB, PSTPIP1 (C2BP1), NOD2 (CARD15), LPIN2, IL1RN

Complementdeficiënties

C1QA, C1QB, C1QC, C1r, C1s, C4A, C4B, C2, C3, C5a, C5b, C6, C7, C8a, C8b, C9, C1-inhibitor, CFD, PFC, CFI, CFH, MASP1, CL-K1, MAPS2, INTGB2, MCP, CD59, PIGA, FCN3

Indicaties

Bij iedere erfelijke afweerstoornis waarvan het gendefect bekend is, is DNA-onderzoek zinvol. Inmiddels is van zo'n 180 verschillende PID's het gendefect bekend (Tabel 17-1). Meestal wordt gericht DNA-diagnostiek aangevraagd, als klinische presentatie, immunoglobulineprofiel, immunofenotypering, granulocytenfuncties of complementbepaling op een bepaald ziektebeeld wijzen. De familieanamnese kan wijzen op consanguiniteit of op het voorkomen van soortgelijke aandoeningen in de familie. DNA-diagnostiek is echter relatief kostbaar en wordt daarom bij voorkeur ingezet in overleg met een kinderarts-immunoloog.

Bepaling

Materiaal. Op de erythrocyten na is elk celtyp bruikbaar voor DNA-diagnostiek. DNA-isolatie geschiedt bij voorkeur op de dag van afname. Voor bloed is 6 à 20 ml nodig, dat na afname in heparine- of EDTA-buizen bij kamertemperatuur wordt verzonden. Ander vers materiaal, zoals biopten van huid en andere weefsels, wordt gedrenkt in fysiologisch zout en eveneens bij kamertemperatuur verstuurd. Ingevroren materiaal wordt getransporteerd bij -60 °C op droogijs.

Methode. Op de dag dat het monster op het laboratorium aankomt, wordt begonnen met DNA-isolatie. Het te analyseren gen wordt vermenigvuldigd met PCR. Dan volgt sequentieanalyse, bepaling van de nucleotidevolgorde van het gen. Deze wordt vergeleken met een referentiesequentie. Gevonden variaties kunnen eventueel worden bevestigd met een tweede, onafhankelijk experiment. Het onderzoek neemt over het algemeen 3 tot 4 weken in beslag, wat kan oplopen tot 2 maanden als bepaalde stappen minder efficiënt verlopen en als interpretatieproblemen extra analyses noodzakelijk maken.

Interpretatie

Er moet een PCR-product zijn van de juiste grootte. Is dat niet het geval, dan kan dat wijzen op een (grote) deletie. Met sequentieanalyse kunnen heterozygote (één allel) en homozygote mutaties (2 allelen) worden opgespoord. Afwijkende basevolgorden kunnen onschuldige polymorfismen betreffen, maar ook bekende of nieuwe ziekmakende mutaties. Bij autosomaal recessief overer-

vende aandoeningen moeten beide allelen gemuteerd zijn. Dergelijke homozygote mutaties zijn vooral te verwachten bij consanguiniteit van de ouders en bij zogenaamde *hot spot*-mutaties, die frequent in een populatie voorkomen. Als op de twee allelen verschillende mutaties voorkomen, die samen de aandoening kunnen verklaren, spreekt men van samengestelde (*compound*) heterozygotie. Dit laatste kan optreden doordat de ouders elk een andere mutatie in hetzelfde gen aan hun kind hebben doorgegeven, maar ook door het optreden van een de-novomutatie in de geslachtscellen van een van de ouders.

Men onderscheidt verschillende typen mutaties: puntmutaties, *splice site*-mutaties, kleine inserties en deleties en grote deleties.

Puntmutaties. Deze bestaan uit de vervanging van een nucleotide door een ander nucleotide, waardoor het nucleotidetriplet een ander codon vormt, coderend voor een ander aminozuur (*missense*-mutatie) of voor een stopteken (stopcodon, *nonsense*-mutatie), of zelfs voor hetzelfde aminozuur (stille mutatie). Stille mutaties veroorzaken geen ziekte, tenzij de stabiliteit van het boodschapper-RNA (mRNA) erdoor vermindert.

***Splice site*-mutaties.** Deze bevinden zich in het grensgebied van een exon en een intron. *Splice site*-defecten kunnen leiden tot een alternatieve las van het mRNA, met gevolgen voor de aminozuursamenstelling van het eiwit. Om de precieze gevolgen van het defect vast te kunnen stellen, moet het betreffende mRNA worden geanalyseerd. Bij PID's kan het gendefect ertoe leiden dat het celtype waarin het gen normaliter tot expressie komt, ontbreekt; dat maakt analyse op mRNA-niveau onmogelijk.

Deleties en inserties. Kleine deleties en inserties kunnen leiden tot veranderingen in de aminozuurvolgorde. Als de deletie of insertie geen veelvoud is van drie nucleotiden (één codon), veroorzaakt dat een verandering in het leesvenster (*frame shift*) en een vroegtijdig stopcodon. Bij grote deleties (van beide allelen) wordt geen PCR-product verkregen. Omdat met sequentieanalyse (meestal) beide allelen tegelijk worden geanalyseerd, moet men bij heterozygote mutaties bedacht zijn op grote deleties. Dan kan het moeilijk zijn om een biallelische homozygote mutatie te onderscheiden van een monoallelische heterozygote mutatie met deletie van het andere allel. Andere technieken, zoals *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), moeten dan uitsluitend geven.

Relatie met de aandoening. Als er een mutatie wordt gevonden, staat nog niet vast dat deze ook verantwoordelijk is voor de aandoening. Men moet nagaan of

de mutatie inderdaad leidt tot een stopcodon, aminozuursubstitutie of een *splice site*-defect en bovendien of de aminozuursubstitutie inderdaad tot ziekte kan leiden of alleen duidt op genetisch polymorfisme. Hiervoor staan meerdere databases ter beschikking, maar soms zijn functietests nodig. Deze zijn echter niet voor ieder eiwitmolecule voorhanden en kunnen arbeidsintensief zijn.

Literatuur

- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011;2:1-26.
- Burg M van der, Zelm MC van, Dongen JJM van. Molecular diagnostics of primary immunodeficiencies: benefits and future challenges. *Adv Exp Med Biol* 2009;634:231-41.

Deel IV: THERAPIE EN PREVENTIE

Hoofdstuk 18

VACCINATIES

E.J.A. Gerritsen en E.A.M. Sanders

Inleiding

Vaccinaties zijn bedoeld voor bescherming tegen infectieziekten en voor het voorkomen van verspreiding van pathogenen in de omgeving. Bovendien kunnen vaccinaties worden gebruikt bij de evaluatie van antistofproductie in de diagnostiek van PID's (Hoofdstuk 4). In hoeverre vaccinatie bij een kind met gestoorde afweer effectief en veilig is, wordt bepaald door een aantal factoren. Geïnactiveerde en synthetische vaccins leveren bijvoorbeeld geen gevaar op, maar aard en ernst van de afweerstoomnis bepalen of vaccinatie zin heeft. Het effect kan eventueel worden gecontroleerd door de antistofrespons na vaccinatie te bepalen; als die onvoldoende is, kan eventueel een extra vaccinatie worden gegeven. Bij kinderen met primaire of secundaire afweerstoomnissen moeten voordelen (effectiviteit) en nadelen (veiligheid) altijd goed tegen elkaar worden afgewogen voordat tot vaccinatie mag worden overgegaan.

Effectiviteit. Succesvolle vaccinatie vereist dat de patiënt in staat is om een humorale of cellulair respons te produceren, liefst met geheugeninductie. Bij hiv-infectie is de restcapaciteit van het immuunsysteem vaak nog voldoende, zodat de (mogelijk verzwakte) respons wel (redelijke) bescherming opwekt. Bij klassieke SCID is geen respons te verwachten en is vaccinatie zinloos. Bij asplenie is de afweer tegen pneumokokken, meningokokken en *Haemophilus influenzae* type b verminderd; (extra) vaccinatie tegen deze pathogenen is dan ook noodzakelijk. Bij afweerstoomnissen in het algemeen is jaarlijkse influenzavaccinatie van patiënt en gezinsleden te overwegen.

Veiligheid. Vaccinatie kan ook een risico vormen. Vaccinatie met levend vaccin kan bij verstoorde T-celfunctie of fagocytenfunctie ziekte veroorzaken. Bcg-vaccinatie kan bijvoorbeeld leiden tot gegeneraliseerde bcg-infectie. Ander-

zijds kan te grote terughoudendheid ook nadelig zijn. Het bmr-vaccin wordt door kinderen met symptomatische hiv-infectie goed verdragen, terwijl een epidemie bij niet-gevaccineerde kinderen ernstige ziekte kan veroorzaken. Ondanks de gestoorde B- en T-celafweer wordt dan ook geadviseerd om bij hiv-infectie tijdig – voordat de immunodeficiëntie te ernstig is geworden – bmr-vaccin toe te dienen, of te wachten tot de patiënt adequaat is behandeld. Hetzelfde geldt voor aandoeningen en behandelingen die secundaire immunodeficiëntie veroorzaken, zoals (hematologische) maligniteiten en aandoeningen die behandeling met TNF-blokkers of andere biologicals vergen.

Vaccinatieadviezen

De belangrijkste factoren die de noodzaak tot vaccinatie bepalen, zijn het risico op oplopen van de infectie, bepaald door epidemiologie en immuniteitsgraad van de bevolking, en de ernst van de infectie zelf, bepaald door de virulentie van het micro-organisme en de afweer van de gastheer. Ook de mogelijkheden om op andere wijze bescherming te bieden speelt een rol, zoals antimicrobiële therapie, toediening van immunoglobulinen en andere beschermende maatregelen (gekookt drinkwater, tijdelijke beschermende isolatie). Bij extracellulair groeiende bacteriën, zoals *S. pneumoniae* en *H. influenzae* type b, berust de door het vaccin geïnduceerde afweer met name op circulerende kapselantistoffen; bij intracellulair groeiende bacteriën, zoals mycobacteriën en *Salmonella* spp., spelen T-lymfocyten, receptoren en cytokinen en fagocytair cellen een essentiële rol. Ook bij virusinfecties is T-cellulaire afweer nodig, maar voor de preventie ervan zijn neutraliserende antistoffen meestal voldoende. De nog aanwezige immuuncapaciteit bepaalt grotendeels welke micro-organismen voor het kind de grootste problemen opleveren. Het risico van de infectie, het risico van de vaccinatie en de kans op succes van de vaccinatie worden dus door de aandoening bepaald. In Tabel 18-1 wordt een overzicht gegeven van de afweercomponenten die bij de verschillende aandoeningen gestoord zijn; Tabel 18-2 geeft de daarmee samenhangende algemene adviezen ten aanzien van vaccinatie bij kinderen met afweerstoornissen. In het algemeen zijn dode en synthetische vaccins toegestaan en levende vaccins gecontra-indiceerd. Deze contra-indicatie is absoluut bij zeer ernstige stoornissen, zoals SCID, maar bij voldoende restimmunitet zijn het bmr-vaccin en het waterpokkenvaccin redelijk veilig.

Tabel 18-1. Mate van verstoring van de specifieke afweer bij primaire en secundaire afweerstoornissen

AANDOENING	ANTISTOFFEN	T-LYMFOCYTEN
Primaire afweerstoornissen		
X-gebonden agammaglobulinemie	+++	-
Selectieve IgA-deficiëntie	++	-
<i>Common variable immunodeficiency</i>	+++	+
X-gebonden hyper-IgM-syndroom	+++	+
Autosomaal recessief hyper-IgM-syndroom	+++	-
X-gebonden SCID	+++	+++
Autosomaal recessieve SCID	+++	+++
ADA-deficiëntie	+++	+++
purinenucleosidofosforylasedeficiëntie	+	+++
HLA-klasse II-deficiëntie	+++	+++
Chronische granulomateuze ziekte ¹	-	-
Leukocytenadhesiedeficiëntie	+	-
Interferon-gammareceptordeficiëntie	-	+
IL-12-receptordeficiëntie	-	+
Complementdeficiënties	+	-
Secundaire afweerstoornissen		
Hiv-infectie, CD4+ celgetal < 0,2 × 10 ⁹ /l	+++	+++
Hiv-infectie, CD4+ celgetal > 0,5 × 10 ⁹ /l	+	+
3 maanden na SCT	+	+++
12 maanden na (ongecompliceerde) SCT	+	+
Orgaantransplantatie (medicatieafhankelijk)	+ / + + / + + +	+ / + + / + + +
Behandeling met ciclosporine ²	++	++
Behandeling met cyclofosfamide ²	++	++
Behandeling met methotrexaat ²	+	+
Behandeling met prednison ²	+ / + +	+ / + +

¹: Bij granulocyten- en fagocytenstoornissen is vaccinatie met levende intracellulaire micro-organismen, zoals BCG, gecontraïndiceerd.

²: Tijdens de therapie en gedurende de eerste maand na het staken ervan.

Tabel 18-2. Algemene vaccinatieadviezen bij kinderen met verminderde afweer¹

VACCIN	TYPE AFWEERSTOORNIS			
	B-CEL	T-CEL	FAGOCYT	COMPLEMENT
Geïnactiveerde en dode vaccins in RVP				
Difterie	+	++	++	++
Kinkhoest	+	++	++	++
Tetanus	+	++	++	++
Poliomyelitis (i.m.; salk)	+	++	++	++
Hib (conjugaat)	+	++	++	++
Pneumokokken (conjugaat)	+	++	++	++
Meningokokken (conjugaat)	+	++	++	++
Hepatitis B	+	++	++	++
HPV	+	++	++	++
Levende vaccins in RVP				
Bof	+	±	+	+
Mazelen	+	±	+	+
Rubella	+	±	+	+
Geïnactiveerde en dode vaccins voor risicogroepen				
Influenza	+	++	++	++
Hepatitis A	+	++	++	++
Rabiës	+	++	++	++
Tyfus (i.m.)	+	++	++	++
Levende vaccins voor risicogroepen				
Poliomyelitis (oraal; sabin)	-	-	++	++
Gele koorts	+	-	++	++
BCG	++	-	-	++
Waterpokken ²	±	±	+	+
Rotavirus ²	±	±	+	+

¹: ++: zinvol en niet gevaarlijk; +: misschien niet zinvol, maar niet gevaarlijk; ±: mogelijk niet zinvol, met enig risico, dus gecontra-indiceerd bij zeer ernstige afweerstoornissen; -: gecontra-indiceerd.

²: Wordt mogelijk binnenkort opgenomen in het RVP.

Bijzondere situaties

Bij congenitale agammaglobulinemie leidt bmr-vaccinatie niet tot de productie van specifieke antistoffen, maar wel tot matige T-lymfocyttaire immuniteit; dit past bij de doorgaans goede klaring van deze verwekkers bij natuurlijke infectie. Anderzijds is het risico op chronische virale infectie niet uit te sluiten en zorgt de substitutietherapie met immunoglobulinen al voor passieve immunisatie en inactivering van het levende bmr-vaccin.

Orale levende vaccins, zoals het sabinvaccin, zijn niet alleen gecontra-indiceerd bij kinderen met SCID, maar ook bij de gezinsleden. Na feco-orale overdracht kan bij de patiënt een fataal verlopende infectie ontstaan. In de praktijk doet dit probleem zich in Nederland nauwelijks voor, omdat in het RVP het geïnactiveerde salkvaccin wordt gebruikt. Parenterale toediening zoals bij het bmr-vaccin, is wel veilig.

Behandeling met prednison in doseringen van minder dan 2 mg/kg per dag (20 mg/dag totaal) is in het algemeen geen contra-indicatie voor gebruik van levende vaccins, maar de respons kan wel verzwakt zijn. Langdurig (meer dan 2 weken) gebruik van 2 mg/kg per dag of meer vormt wel een contra-indicatie voor vaccinatie met levend vaccin. Na het staken van de therapie blijft de contra-indicatie minimaal 1 maand bestaan; vaccinatie kan het beste 3 maanden worden uitgesteld.

Het recent geregistreerde waterpokkenvaccin is effectief en levert bij kinderen die cytostatische therapie ondergaan vanwege hematologische maligniteiten, weinig risico's op. Het vermindert de kans op en de ernst van waterpokken en herpes zoster. Er is nog geen landelijke afspraak over het gebruik ervan.

Bij tijdelijke toediening van immunosuppressiva en cytostatica ten slotte worden de reguliere vaccinaties bij voorkeur uitgesteld tot tenminste één maand na het staken van de therapie. Bij chronische behandeling moet de beslissing over vaccinatie individueel worden genomen. De in immunologie en infectieziekten gespecialiseerde kinderartsen en het RIVM kunnen daarbij adviseren.

Literatuur

Crawford NW, Bines JE, Royle J, Buttery JP. Optimizing immunization in pediatric special risk groups. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:175-86.

- Bijl M, Kallenberg CG, Assen S van. Vaccination of the immune-compromised patients with focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. *Neth J Med* 2011;69:5-13.
- National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-64.
- Siegrist CA. Vaccination strategies for children with specific medical conditions: a paediatrician's viewpoint. *Eur J Pediatr* 1997;156:899-904.

Hoofdstuk 19

INFECTIEPREVENTIE

*E. de Vries, M. van der Flier,
J.M. van den Berg, J.M. van Montfrans
en N.G. Hartwig*

Inleiding

Infecties vormen een grote bedreiging voor kinderen met primaire en secundaire afweerstoornissen. Infectiepreventie is dan ook een essentieel onderdeel van de behandeling. Infecties kunnen op korte termijn levensbedreigend zijn bij T-celdeficiënties, granulocytendisfunctie, zoals CGD, en door cytostatica of transplantatie veroorzaakte beenmergaplasie. Bij antistofdeficiënties verminderen frequente infecties het algemeen welbevinden en de kwaliteit van leven. Bovendien veroorzaken zij op langere termijn irreversibele schade, zoals bronchiëctasieën, die de levensverwachting beperkt. Infectiepreventie is voor patiënten met immunodeficiënties dan ook de belangrijkste manier om een goede gezondheid te behouden. Naast vaccinatie kan ook de profylactische toediening van antibiotica de infectiedruk verminderen. De basis van infectiepreventie wordt echter gevormd door algemene maatregelen en het volgen van enkele leefregels (Tabel 19-1).

Algemene maatregelen

Hygiëne. Hygiëne staat centraal bij de infectiepreventie. Een eenvoudige en effectieve maatregel, niet alleen bij neutropenie, maar bij alle afweerstoornissen, is goede handhygiëne. Patiënten, familie en medische staf moeten in dat opzicht goed worden geïnstrueerd.

Voedsel. Vooral rauw en onvoldoende gekookt voedsel vormt een belangrijke besmettingsbron (Tabel 19-2). *Salmonella* spp. en *Shigella* spp. worden vaak

Tabel 19-1. Tien leefregels voor patiënten met afweerstoornissen¹

DOELGROEP ²	LEEFREGEL
A, C, F, L	Was je handen en zorg voor een goede persoonlijke hygiëne. Denk ook aan de omgang met lichaamscontact (handen schudden, zoenen)
A, C, F, L	Beperk blootstelling aan ziekteverwekkers voor zover te voorzien; houd hierbij rekening met verkouden of hoestende mensen (overvolle bus, trein of tram, disco's etc.)
A, F, L	Vermijd contact met rauwe kip en rauwe eieren. Eet daarom uitsluitend goed doorbakken vlees en kip en eieren die tenminste 5 min gekookt zijn
A, F, L	Was salade, groenten en fruit grondig en gebruik schoon (flessen)water. Voorkom het nuttigen van ongekookte producten op vakantie
A, F, L	Maagzuur is belangrijk voor de afweer. Wees voorzichtig met medicijnen die de productie van maagzuur remmen (H ₂ -blokkers en protonpompremmers)
F, L	Drink geen rauwe melk en eet geen kaas van ongepasteuriseerde melk (zoals zachte Franse kaas)
F, L	Werk in de tuin niet zonder handschoenen en maak het liefst geen kattenbak schoon. Overleg over het houden van huisdieren met uw behandelend arts
F, L	Let op aanwijzingen van zwemwater; ook buitenwater kan verontreinigd zijn. Bubbelsbaden en sauna's worden ontraden
A, C, F, L	Bespreek ruim van tevoren met uw behandelend arts reizen naar het buitenland
A, C, F, L	Zoals voor iedereen geldt, maar zeker bij afweerstoornissen: rook niet en vermijd passief roken

¹: Verkorte versie van de op verzoek van de *Stichting voor Afweerstoornissen* (www.stichtingvoorafweerstoornissen.nl) door Nederlandse immunologen opgestelde leefregels.

²: De leefregels gelden voor de aangegeven doelgroepen.

A: agammaglobulinemie; C: complementstoornis; F: fagocytendefect;

L: gestoorde T-lymfocytenfunctie.

op voedsel aangetroffen. Kip kan als vehiculum dienen voor *Campylobacter jejuni* en *Salmonella* spp. (Kraan)water kan een bron zijn van bijvoorbeeld cryptosporidiën en *Legionella pneumophila*; in de praktijk geldt het risico al-

Tabel 19-2. Voedingsmiddelen die worden afgeraden bij gestoorde afweer

Ongekookt water
Rauw vlees, zoals tartaar en hamburger
Rauwe vis, zoals zoute haring en paling
Warme hartige snacks uit een automaat of van een snackbar of cafeteria
Onvoldoende gebraden kip
Onvoldoende (< 20 min) gebraden varkensvlees
Rauwe eieren, spiegeleieren en onvoldoende (< 7 min) gekookte eieren
In de winkel afgewogen en verpakte salades
Kant-en-klare rauwkost
Verse zachte kaas en schimmelkaas
Onverpakt schepijs en softijs

leen voor SCID-patiënten in het buitenland. Voor de overige immunodeficiënties en voor Nederlands kraanwater gelden er geen restricties.

Omgeving. Open zwemwater kan bacteriën, cryptosporidiën, *Aspergillus fumigatus* en andere pathogenen bevatten, wat risico's oplevert voor CGD-patiënten en patiënten met T-celdeficiëntie. Huisdieren kunnen micro-organismen overdragen, zoals *Toxoplasma gondii* en *Bartonella henselae* bij katten, maar het houden van huisdieren wordt in de regel niet ontraden. De zandbak moet schoon zand bevatten en moet kunnen worden afgesloten, zodat huisdieren er niet in kunnen. Ook dit geldt vooral bij CGD en T-celdeficiëntie.

Antibiotische profylaxe

Het effect van antibiotische profylaxe bij afweerstoornissen is slecht onderzocht. Er zijn geen studies verricht naar het effect op de infectiefrequentie van antibiotische profylaxe bij antistofdeficiënties zoals agammaglobulinemie, CVID, en klinisch relevante combinaties van IgA-deficiëntie, IgG-subklassedeficiëntie en SPAD. Toch krijgen kinderen die ondanks adequate substitutie recidiverende luchtweg- en kno-infecties houden, regelmatig profylaxe. Bij bronchiëctasieën adviseert men in het algemeen antibiotische profylaxe omdat exogeen gammaglobuline in de aangedane gebieden onvoldoende in het slijm doordringt; bij volwassen patiënten staat de effectiviteit van profylaxe met een macrolide vast.

De profylaxe wordt gericht op de micro-organismen die het probleem lijken te veroorzaken, waarbij men kiest voor een middel dat geen significante bijwerkingen heeft en niet snel resistentie opwekt. In Nederland wordt vooral cotrimoxazol gebruikt, soms ook amoxicilline of azitromycine en bij oudere kinderen en volwassenen ook doxycycline. Kinderen met T-celdeficiëntie, hiv-positieve kinderen met een verlaagd CD4-positieve-T-lymfocytengetal en kinderen die onder behandeling zijn voor leukemie, krijgen PCP-profylaxe met cotrimoxazol (18 tot 30 mg/kg, 3 × per week op aaneengesloten dagen). Bij overgevoeligheid voor cotrimoxazol kan pentamidine per inhalatie worden gegeven. Bij CGD is profylaxe met cotrimoxazol en itraconazol gebruikelijk, ter voorkoming van respectievelijk bacteriële infecties en schimmelinfecties. Prophylactisch gebruik van penicilline wordt aanbevolen bij asplenie (zie Hoofdstuk 23).

Er zijn ook nadelen aan het gebruik van cotrimoxazol als profylacticum. Het effect ervan neemt in de loop van de tijd af. Al na enkele weken neemt de aanwezigheid van multiresistente *Enterobacteriaceae* in de darmmicrobiota sterk toe, terwijl luchtwegpathogenen hogere cotrimoxazolresistentie vertonen in gebieden waar het middel veel wordt gebruikt. Goede afweging van voors en tegens is dan ook van belang.

Profylaxe van virale infecties

Bij (dreigend) contact met patiënten met mazelen, hepatitis A en waterpokken kan passieve immunisatie met humaan immunoglobuline plaatsvinden (Tabel 19-3).

Tabel 19-3. Preventie van virale infecties met humane immunoglobulinen

INFECTIE	PREVENTIE
Mazelen	Humaan immunoglobuline 16%, 0,25 ml/kg i.m. Bij afweerstoornis dosis verdubbelen
Hepatitis A	Hepatitis A-immunoglobuline, 0,02 ml/kg i.m.
Waterpokken	Varicella-zosterimmunoglobuline i.m. < 20 kg 2 ml (één flacon), > 20 kg 4 ml Binnen 48 uur (uiterlijk 96 uur) na expositie toe te dienen

Literatuur

Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;30:249-58.

Hoofdstuk 20

GAMMAGLOBULINE

*J.M. van Montfrans, E. de Vries en
G.J. Driessen*

Inleiding

De belangrijkste therapeutische indicatie voor gammaglobuline is immunoglobulinesuppletie bij patiënten met een antistofdeficiëntie, zoals hypogammaglobulinemie en agammaglobulinemie. Andere indicaties worden gegeven in Tabel 20-1. Gammaglobuline kan op twee manieren worden toegediend: intraveneus (IVIG) en subcutaan. Voor welke toegangsweg wordt gekozen, hangt van meerdere factoren af. De meeste patiënten kunnen kiezen tussen beide toedieningsvormen. De keuze tussen intraveneuze en subcutane toediening ligt dus mede bij patiënt en ouders. Alleen in geval van een voorgaande anafylactische reactie heeft de subcutane toediening de voorkeur. Tabel 20-2 somt de belangrijkste verschillen op.

Intraveneus gammaglobuline

Er zijn verschillende gammaglobulinepreparaten beschikbaar voor intraveneuze toediening. De nieuwste generatie bevat immunoglobulinen die opgelost zijn en klaar voor gebruik en bovendien enkele extra virusinactiveringsstappen hebben ondergaan. De antistofconcentraties variëren van 50 tot 100 g/l (5 tot 10%). Hoewel hogere concentraties in theorie sneller kunnen worden geïnfundeerd, blijkt de infusiesnelheid in de praktijk vooral te worden bepaald door de (maximale) infusiesnelheid die de patiënt verdraagt. Poederpreparaten (op te lossen voor gebruik) worden alleen nog gebruikt door patiënten die ze al lange tijd gebruiken. Bijna alle preparaten worden gewonnen uit plasma van gezonde individuen via de zogenaamde alcoholfractioneringsmethode van Cohn of een modificatie hiervan, met verschillende toevoegingen ter voorko-

Tabel 20-1. Enkele indicaties voor behandeling met intraveneus gammaglobuline

Gecombineerde T- en B-celstoornissen

Gecombineerde immunodeficiëntie
Ernstige gecombineerde immunodeficiëntie

Primaire B-celstoornissen

X-gebonden agammaglobulinemie
Common variable immunodeficiency
Klasseswitch-recombinatiedeficiënties, zoals CD40-liganddeficiëntie
IgG-subklassedeficiëntie (zelden)
Specifieke antistofdeficiëntie (zelden)

Immunodeficiëntiesyndromen

Wiskott-aldrichsyndroom
DNA-reparatiestoornissen (meestal)
Digeorgesyndroom (zelden)

Secundaire afweerstoornissen

Na stamceltransplantatie (tot aan B- en T-celrestitutie)
Tijdens en na chemotherapie (op indicatie)
Na orgaantransplantatie (op indicatie)
Na behandeling met rituximab bij laag IgG

Overige indicaties

Ziekte van Kawasaki
Idiopathische trombocytopenische purpura
Auto-immuunhemolytische anemie
Juveniele dermatomyositis
Ziekte van Guillain-Barré
Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

ming van aggregaatvorming. De conserveringsvloeistof verschilt per preparaat. De Wereldgezondheidsorganisatie heeft in 1982 kwaliteitscriteria opgesteld.

IVIG bestaat voor 95 à 99% uit IgG, met daarnaast variabele hoeveelheden IgA, IgM, IgD en IgE. Het IgG bestaat vooral uit IgG1 en IgG2, met nauwelijks IgG3 en kleine hoeveelheden IgG4. De specifieke antistoftiters zijn afhankelijk van de specifieke antistoftiters bij de donoren op het moment van afname. Door pooling van sera van duizenden donoren ontstaat er een breed

Tabel 20-2. Verschillen tussen intraveneus en subcutaan toegediend gammaglobuline

INTRAVENEUS	SUBCUTAAN
Elke 3-4 weken	Elke 1-2 weken
Zowel thuis als in ziekenhuis	Meestal thuis
Iets vaker bijwerkingen	Milder bijwerkingenpatroon
Grote verschillen tussen piek en dal	Redelijk gelijkmatige concentraties
Gemak onafhankelijk van gewicht	Bij zwaardere patiënt meerdere prikken nodig
Minder veilig bij eerdere anafylaxie	Iets veiliger bij eerdere anafylaxie

palet van specifieke antistoffen. Niettemin zorgen de jaarlijkse epidemieën met wisselende virale verwekkers en het tijdsverloop van gemiddeld één jaar tussen de bloedafname en de toediening bij de patiënten ervoor dat het specifieke antistofspectrum soms niet optimaal is.

Dosering. Volgens de huidige algemene richtlijn krijgt de patiënt zoveel gammaglobuline toegediend als nodig is om bacteriële infecties (vrijwel) te voorkomen. Bij kinderen betekent dat elke 3 (eventueel 4) weken 400 à 800 mg/kg. De startdosis is 400 tot 500 mg/kg eenmaal per drie of vier weken, waarna de dosis kan worden aangepast. Bij agammaglobulinemie en bij zeer lage IgG-spiegels wordt geadviseerd om de eerste keer 1000 à 1500 mg/kg te geven als oplaaddosis. De aanbevolen IgG-dalspiegel is 6 à 8 g/l, maar de klinische situatie en de infectiedruk bepalen uiteindelijk de dosis. Bij X-gebonden agammaglobulinemie wordt om een minimale dalspiegel van 8 g/l geadviseerd om encefalitis door ECHO-virus te voorkomen. Bij voorkeur wordt eens per 3 tot 6 maanden de dalspiegel gecontroleerd.

Plaats van toediening. IVIG kan thuis worden toegediend. Voorwaarden zijn goede tolerantie van het preparaat gedurende enkele giften en goede motivatie van de ouders. Het risico op onverwachte ernstige bijwerkingen blijft aanwezig en er moeten goede afspraken zijn over de wijze waarop die kunnen worden opgevangen.

Infusiesnelheid. De infusiesnelheid van IVIG hangt af van wat de patiënt verdraagt. Bij de eerste infusie wordt voorzichtig begonnen; van 0,5 ml/kg.uur kan de infusiesnelheid in stappen van 0,5 ml/kg.uur worden opgevoerd tot tussen 1,5 en 3,5 ml/kg.uur, afhankelijk van de patiënt. Zolang de infusiesnelheid

wordt opgevoerd, controleert men elke 15 min subjectief welbevinden, temperatuur, pols, tensie en ademhaling; bij constante infusiesnelheid worden de controles elke 60 min uitgevoerd en na het staken van het infuus weer elke 15 min. Veel patiënten verdragen bij de 2e en verdere infusies een hogere infusiesnelheid; gemiddeld is de totale inlooptijd uiteindelijk twee uur. Wanneer zich bijwerkingen voordoen, gaat men één of meer stappen terug. Een enkele keer is er 4 tot 6 uur nodig om de infusie zonder bijwerkingen te laten verlopen. Na enkele maanden kunnen de controles worden beperkt, maar bij overgang naar een ander preparaat moet men altijd weer beginnen met lage infusiesnelheid en frequente controles. De apotheek mag dus ook niet zonder waarschuwing een ander preparaat afgeven.

Anafylaxie. Ernstige anafylactische reacties op IVIG zijn ongewoon. Totale IgA-deficiëntie kan gepaard gaan met anti-IgA-antistoffen, die bij gammaglobuline-therapie in zeldzame gevallen anafylactische reacties kunnen veroorzaken. Door voorafgaand aan de eerste transfusie bij een patiënt met onmeetbaar laag IgA de anti-IgA-spiegel te bepalen, kan men zo nodig kiezen voor een desensibilisatieschema of uitwijken naar subcutane toediening. Bij systemische anafylactische reacties moet de IVIG-toediening direct worden gestaakt. De symptomen worden gecoupeerd met epinefrine, corticosteroiden en antihistaminica. Anafylaxie kan al in de eerste minuten van de IVIG-toediening optreden, maar ook uren erna. Als preventie kan intraveneuze premedicatie met een antihistaminicum of NSAID (bij grote problemen met hydrocortison) zinvol zijn.

Overige bijwerkingen. Bij ongeveer 5 tot 15% van de patiënten treden niet-anafylactische bijwerkingen op, vooral myalgie, koorts, rillingen, buikpijn, rugpijn, misselijkheid en braken, vaak in de eerste 30 min. Hoofdpijn wordt vaker gezien bij migraine in de (familie)anamnese. Soms wordt een beeld gezien van aseptische meningitis, die bij volgende giften kan recidiveren.

Veel bijwerkingen zijn gerelateerd aan de infusiesnelheid. Tijdelijk stoppen van het infuus, gevolgd door hervatten met een lagere infusiesnelheid kan dan voldoende zijn. Bij recidiverende bijwerkingen kan overstappen op een ander preparaat zinvol zijn. Als IVIG bijwerkingen blijft geven, kan overstappen op subcutane toediening nodig zijn. Als het kind ten tijde van de geplande toediening ziek is met koorts (boven 38,5 °C), wordt de gammaglobulinegift als regel uitgesteld; de toediening van hoge doses antistoffen kan namelijk leiden tot tijdelijke toename van de inflammatoire respons.

Ondanks de uitgebreide toepassing is transmissie van infecties tot nu toe nauwelijks beschreven. Het belangrijkste incident betreft de transmissie

van hepatitis C in de jaren 90. Bij de huidige preparaten wordt elk plasma getest op onder meer hiv, HTLV 1 en 2, hepatitis B en hepatitis C. Ondanks meerdere virusinactiveringsprocedures blijft er een zeer gering risico op de overdracht van virussen. Hoewel het uiterst onwaarschijnlijk wordt geacht, kan ook de mogelijkheid van transmissie van prionen door plasmaproducten nog niet worden uitgesloten.

Subcutaan gammaglobuline

De subcutane toediening van gammaglobuline wint geleidelijk aan populariteit. Subcutane toediening is veilig en kan thuis plaatsvinden. De grotere autonomie en de afname van ziekenhuisbezoek wordt door de patiënten als een groot voordeel ervaren. Nadelen zijn dat de huidige preparaten frequent (gemiddeld 1 × per week) moeten worden toegediend en dat grotere patiënten op meerdere plaatsen moeten prikken.

De preparaten hebben een gammaglobulineconcentratie van 16 g/100 ml (16%). De gemiddelde dosis per toedieningsplek is 15 à 20 ml, die in 1 à 2 uur wordt toegediend. De gemiddelde dosis is omgerekend gelijk aan die van IVIG, ongeveer 130 mg/kg per week. Dalspiegels en beschermend effect tegen infecties zijn goed vergelijkbaar met die bij IVIG. Bij ernstige hypo- of agammaglobulinemie wordt als eerste stap een oplaaddosis IVIG aangeraden.

Bijwerkingen. Lokale reacties, zoals pijnloze zwelling (met een duur van 2 tot 24 uur), gevoeligheid, roodheid, verhardingen, warmte, jeuk en huiduitslag worden regelmatig gezien, maar goed geïnformeerde patiënten ervaren dit meestal niet als belastend. Lokale reacties worden meer gezien bij magere mensen. Ernstige anafylactische reacties zijn niet gerapporteerd; 1% van de patiënten meldt milde tot matige systemische reacties, die niet afhankelijk zijn van de infusiesnelheid.

Literatuur

Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1355-69.

Hoofdstuk 21

CYTOKINEN EN GROEIFACTOREN

J.G. Noordzij en J.J. Boelens

Inleiding

Cytokinen (lymfokinen en interleukinen) zijn eiwitten die zorgen voor de communicatie tussen de bij ontstekingsprocessen betrokken cellen. Ze kunnen worden onderverdeeld in pro-inflammatoire en anti-inflammatoire cytokinen. Pro-inflammatoire cytokinen initiëren of versterken een ontstekingsproces, terwijl anti-inflammatoire cytokinen het ontstekingsproces remmen. Voorbeelden van pro-inflammatoire cytokinen zijn IL-1, IFN-gamma en TNF-alfa. Anti-inflammatoir zijn bijvoorbeeld IL-1-receptorantagonist en tumorgroefactor-bèta. Er zijn verschillende biologicals die de werking van cytokinen nabootsen of juist blokkeren. Deze worden vooral gebruikt bij inflammatoire aandoeningen. De IL-1-receptorantagonist anakinra blokkeert bijvoorbeeld de binding van IL-1 aan zijn receptor. TNF-alfa kan worden geremd door toediening van TNF-blokkers, zoals infliximab en adalimumab, of een fusie-eiwit, zoals etanercept.

Interferon-gamma

IFN-gamma is een pro-inflammatoire cytokine die onder meer macrofagen stimuleert om toxische zuurstofradicalen te produceren en zo de *killing* van intracellulaire micro-organismen bevordert. Congenitale verstoring van de fagocytose vormt de belangrijkste indicatie voor toediening van IFN-gamma (Hoofdstuk 8). Een bijwerking is het optreden van griepachtige verschijnselen.

Rituximab

Rituximab is een monoclonale antistof gericht tegen het CD20-antigeen op B-lymfocyten. Het veroorzaakt een tekort aan B-lymfocyten met verminderde antistofproductie. Indicaties zijn maligniteiten met rijpe (CD20-positieve) B-cellen, zoals non-hodgkinlymfoom, auto-immuunziekten en sommige inflammatoire aandoeningen, zoals reumatoïde artritis. Als bijwerking kan hypogammaglobulinemie ontstaan, waarvoor tijdelijk toediening van IVIG nodig is. Rituximab verstoort ook de vaccinatierespons.

Granulocytenkoloniestimulerende factor

G-CSF is een hematopoëtische groeifactor die de proliferatie en stimulatie van late voorlopercellen van de neutrofiële granulocyten in het beenmerg stimuleert. G-CSF wordt toegediend bij bepaalde vormen van neutropenie. Indicaties zijn de preventie van neutropenie bij sommige maligniteiten, de reductie van de duur van de neutropenie bij myeloablatieve behandeling en verhoging van het neutrofielengetal bij congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie.

Literatuur

- Dik WA, Laar JAM van, Smits-te Nijenhuis M, et al. Detectie van cytokinen in de diagnostiek van ontstekingsprocessen. In: Dongen JJM van, Dik WA, Langerak AW, et al (red). *Nieuwe ontwikkelingen in de medische immunologie 2010*. Rotterdam: Erasmus MC, 2010:147-61.
- Hagen PM van, Velden VHJ van der. Biologicals: specifieke targeting in het immuunsysteem. In: Dongen JJM van, Dik WA, Langerak AW, et al (red). *Nieuwe ontwikkelingen in de medische immunologie 2010*. Rotterdam: Erasmus MC, 2010:175-86.

Hoofdstuk 22

STAMCELTRANSPLANTATIE

R.G.M. Bredius en J.J. Boelens

Inleiding

Hematologische SCT heeft sinds de eerste succesvolle beenmergtransplantatie voor SCID, in 1968, een grote vlucht genomen. Tegenwoordig worden zowel stamcellen gebruikt uit beenmerg als uit perifere stamcellen (na mobilisatie door behandeling van de donor met G-CSF) en uit navelstrengbloed. De indicaties voor SCT zijn ook sterk uitgebreid: naast PID's komen nu ook maligniteiten, auto-immuunziekten en neurodegeneratieve metabole ziekten in aanmerking voor transplantatie. De ontwikkeling van genterapie voor monogenetische PID's staat nog in de kinderschoenen.

Het zoeken van een donor

Als eerste stap wordt HLA-typing uitgevoerd bij patiënt, vader, moeder, broers en zussen. Aangezien ieder kind de helft van zijn genetisch materiaal van de vader (paternaal haplotype) en de helft van de moeder (maternaal haplotype) ontvangt, is de kans 25% dat een broer of zus HLA-identiek is. Als er geen gezonde HLA-identieke broer of zus is, moet een andere donor worden gezocht. Afhankelijk van de situatie betreft dat een van de ouders (haplo-identiek), een donor uit de verdere familie (alleen zinvol bij consanguiniteit en in uitzonderlijke gevallen, als het gaat om de combinatie van een bepaald zeldzaam haplotype met een veelvoorkomend haplotype) of een niet-verwante donor uit de beenmerg- of navelstrengbloedbank.

De verwijzend kinderarts heeft een belangrijke rol bij het verzamelen van de gegevens van familiestamboom en consanguiniteit, maar moet vooral ook uitleggen aan de ouders dat het bijna nooit zinvol is om andere familieleden dan het kerngezin zelf te typeren. Voor veel ouders en hun familieleden is

dat moeilijk te begrijpen. Vaak heeft de familie een sterke behoefte om iets voor het gezin te doen. Door vanaf het begin duidelijke informatie te geven, kunnen frustratie en boosheid door onbegrip worden voorkomen.

Vorbereiding op de transplantatie

Zowel patiënt als donor wordt uitgebreid medisch onderzocht, de patiënt om problemen die tijdens de transplantatie tot complicaties kunnen leiden, op te sporen en te behandelen, de donor om complicaties tijdens de afname te voorkomen en om de overdracht van onbehandelde infecties te voorkomen. De patiënt ondergaat bijvoorbeeld gebitssanering, antibiotische behandeling van chronische bacteriële infecties, eventueel met chirurgische ondersteuning, en inventarisatie van de chronische virale en parasitaire infecties die in de transplantatieperiode met medicamenteuze therapie onder controle kunnen worden gehouden. De donor ondergaat uitgebreide anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedafname en afhankelijk van de leeftijd ook ecg, thoraxfoto en ander aanvullend onderzoek. Bij onverwante donoren vindt een vergelijkbare procedure plaats. Zo komen bij de donor nogal eens onverwachte gezondheidsproblemen aan het licht.

Transplantaat

Stamcellen worden verkregen door aspiratie van beenmerg (uit de crista iliaca beiderzijds) of uit perifeer bloed na voorafgaande mobilisatie met G-CSF. Afhankelijk van het onderliggend lijden en van de mate van HLA-overeenkomst tussen donor (transplantaat) en ontvanger, wordt het materiaal ex vivo al dan niet bewerkt. In de regel bestaat de bewerking uit isoleren van de CD34-positieve stamcellen en verwijderen van de T-lymfocyten. Dit laatste gebeurt vooral om ernstige GVHD te voorkomen, bijvoorbeeld bij haplo-identieke donoren. Het nadeel van bewerking is dat het immunologisch herstel langer duurt en dat de verhoogde gevoeligheid voor infecties daardoor langer blijft bestaan.

Ook navelstrengbloed kan dienen als stamcelbron. Daarom zijn er wereldwijd navelstrengbanken opgericht. Navelstrengbloed uit de bank wordt behalve op HLA-type ook op cel aantal geselecteerd. Een navelstrengbloedtransplantaat wordt nooit bewerkt.

Voorbehandeling van de patiënt

Voordat stamcelinfusie plaatsvindt, moet de patiënt meestal voorbehandeling ondergaan. Deze zogenaamde conditionering bestaat uit een combinatie van myeloablatieve chemotherapie (heel soms nog gecombineerd met lichaamsbestraling) en immunosuppressieve geneesmiddelen, bijvoorbeeld antithymocytenglobuline (ATG), dat T-lymfocytendepletie veroorzaakt. Zo krijgen de donorcellen optimale gelegenheid om uit te groeien in de nieuwe omgeving. Na SCT wordt nog enkele weken tot maanden immunosuppressie gegeven ter voorkoming van afstoting en GVHD. Deze myeloablatieve chemotherapie induceert een pancytopenie die 2 tot 4 weken aanhoudt, en maandenlange lymfocytopenie.

De transplantatieperiode

Een kind dat een SCT ondergaat, wordt opgenomen op een gespecialiseerde afdeling waar men goed op de hoogte is van de mogelijke complicaties en de infectiepreventie goed beheerst. Gedurende de aplasie wordt het kind onder overdruk verpleegd in lucht die een bacteriefilter is gepasseerd, soms met een laminaire luchtstroom, waarbij gebruik wordt gemaakt van aseptische verpleegtechnieken en beschermende isolatie. De infectieprofylaxe bestaat uit darmdecontaminatie, schimmel- en gistprofylaxe, PCP-profylaxe en immunoglobulinesubstitutie. Welke complicaties kunnen optreden, hangt af van het onderliggend lijden, de conditionering en de interactie van de donorcellen met de ontvanger. Ouders en patiënt moeten goed op de hoogte zijn van het feit dat de voor conditionering gebruikte middelen bijwerkingen hebben op korte en langere termijn, zoals infecties ten gevolge van aplasie, mucositis, maag-darmbezwaren, kaalheid, verhoogde kans op secundaire tumoren en verminderde fertiliteit. Deze bijwerkingen moeten vermeld staan in de *informed consent*-formulieren en de patiënteninformatiebrochures.

Tot erytropoëse en trombocytopoëse weer op gang zijn gekomen, is toediening van bloedproducten nodig. Deze moeten bestraald zijn. De weinige nog vitale leukocyten in onbestraalde bloedproducten kunnen immers door ernstig immuungecompromitteerde patiënten niet worden geëlimineerd. De leukocyten herkennen de HLA-verschillen tussen patiënt en donor en kunnen daardoor zeer ernstige GVHD veroorzaken. GVHD door de transplantatie zelf ontstaat door grotere of kleinere HLA-verschillen tussen donor en patiënt. Cytotoxische T-lymfocyten herkennen deze HLA-verschillen op lichaamscellen in huid, darmen, lever en soms longen. Dit veroorzaakt diffuse celschade, zich

uitend in een erythemateuze huid (vaak beginnend aan handpalmen en voet-zolen), diarree en leverfunctiestoornissen. Zeldzamer is pulmonale GVHD met als acute vorm idiopathisch pneumoniesyndroom en als chronische vorm bronchiolitis obliterans. GVHD wordt behandeld met corticosteroiden en andere immunosuppressiva.

Hertelfase

Zodra de myelopoëse is hersteld, kunnen de isolerende maatregelen geleidelijk worden afgebouwd. De verhoogde infectiegevoeligheid voor EBV, CMV, HHV6, luchtweginfecties en opportunistische infecties blijft bestaan tot de lymfocytenfuncties hersteld zijn. Deze doorlopen namelijk een veel trager herstel dan de myeloïde reeks. Het herstel kan verder worden vertraagd door voorgaande T-celdepletie met ATG, transplantaatbewerking of gebruik van veel immunosuppressiva bij GVHD. Na transplantatie wordt het immunologisch herstel daarom gedurende lange tijd vervolgd. Wanneer de T-celfuncties vrijwel genormaliseerd zijn, kan worden begonnen met volledige revaccinatie. In de regel vindt dat na een halfjaar plaats, later in geval van trager herstel. Aanvankelijk worden alleen geïnactiveerde en synthetische vaccins gegeven (dktp-vaccin en Hib-vaccin), pas veel later de levende vaccins (bmr-vaccin).

In het eerste halfjaar tot jaar na transplantatie wordt intensief contact met kinderen buiten de familiekring, zoals in crèches, afgeraden. Hetzelfde geldt voor contact met honden en katten. Bij mogelijke expositie aan waterpokken moet direct contact worden opgenomen met de kinderarts. Als de immuniteit nog ernstig gestoord is, kan varicella-zosterimmunoglobuline worden toegediend (Tabel 19-3), eventueel gecombineerd met (val)aciclovir. In deze fase vindt uiteraard geregeld contact plaats tussen transplantatieteam en kinderarts.

Gentherapie

Ongeveer 10 tot 15 jaar geleden werden de eerste patiënten met SCID behandeld met genetisch gecorrigeerde autologe stamcellen als alternatief voor niet-HLA-identieke SCT. Hierbij worden stamcellen uit perifeer bloed geoogst en ex vivo met genetisch gemodificeerd virus geïnfecteerd. Dit virus (de vector) bevat het normale gen. De getransduceerde stamcellen worden geïnfundeerd en rijpen dan uit tot genetisch gecorrigeerde lymfocyten. Bij sommige patiënten bleek de eerste generatie vectoren leukemie te veroorzaken. Nieuwe vectoren

en andere technieken kunnen in de toekomst genterapie toegankelijk maken voor meer patiënten en voor andere monogenetische ziekten.

Literatuur

- Antoine C, Muller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
- Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:659-66.
- Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:602-10.

Hoofdstuk 23

BELEID BIJ ASPLENIE

J.G. Noordzij en M. van der Flier

Inleiding

De milt functioneert als een filter. Defecte erythrocyten en bacteriën worden door de milt uit het bloed verwijderd. Bij (functionele) asplenie neemt de lever deze functie gedeeltelijk over, maar omdat bacteriën geopsoniseerd moeten zijn om door de lever uit het bloed te worden verwijderd, dreigen gekapselde bacteriën daaraan te ontsnappen. Daarom is vaccinatie bij asplenie essentieel. Oorzaken van uitval van de miltfunctie zijn congenitale asplenie, operatieve verwijdering (bijvoorbeeld na trauma) en bepaalde aandoeningen, zoals sikkelcelziekte, miltinfarct en bestraling van de miltregio. Bij die laatste groep spreekt men van functionele asplenie. Patiënten met asplenie lopen een verhoogd risico op ernstige infecties (postsplenectomiesepsis), met een hoge mortaliteit. Het zijn vooral gekapselde bacteriën die de problemen veroorzaken, zoals pneumokokken (90%), *Haemophilus influenzae* type b en meningokokken, maar ook door honden- en kattenbeten veroorzaakte infecties en malaria verlopen mogelijk ernstiger.

Diagnostiek

Voor het vaststellen van miltdisfunctie zijn enkele methoden beschikbaar. Een veelgebruikte test betreft het aantonen van howell-jollylichaampjes (erythrocyten met nucleaire bestanddelen) in het bloed. De afwezigheid ervan sluit asplenie echter niet uit. Echografie van de milt zegt niets over de functie, maar toont wel anatomische afwijkingen die een verhoogde kans geven op disfunctie. Miltscintigrafie is de gouden standaard, maar is invasief en duur.

Tabel 23-1. Preventieve maatregelen bij kinderen met (functionele) asplenie

VACCIN	LEEF TIJD BIJ DIAGNOSE	2-6 MAANDEN	7-11 MAANDEN	12-23 MND	2-5 JAAR	6-16 JAAR
Pneumokokken (conj.) ¹		2, 4, 11 maanden	0, +1, +6 maanden	0, +2 maanden	0, +1 maanden	1 x
Pneumokokken-23 (polysacharide)		-	-	-	24 mnd, + 3 jaar, verder elke 5 jaar	Elke 5 jaar
Hib		2, 3, 4, 11 maanden	0, +1 +6 maanden	1 x	1 x	1 x
Meningokokken C (conj.)		3 x, booster in 2e levensjaar	2 x, booster in 2e levensjaar	1 x	1 x	1 x
Meningokokken ACW135Y (conj.)		<i>Aanvullend bij reizen naar risicogebieden (tot 1-2 jaar eventueel off-label gebruiken)</i>				
Influenza		Eventueel off-label	0, +1 maand, verder jaarlijks	0, +1 maand, verder jaarlijks	0, +1 maand, verder jaarlijks	Jaarlijks 1 x

Antibiotica

Profylaxe (dagdosis, in 2 x geven)	Feneticilline, 10-20 mg/kg	Feneticilline, 10-20 mg/kg	Feneticilline, 250 mg	Feneticilline, 250 mg	Feneticilline, 500 mg (tot 10 jaar)
Therapeutisch (koorts, dierenbeten)	<i>Bij overgevoeligheid</i> azitromycine 10 mg/kg 3 x per week of claritromycine 7,5 mg/kg 1 x daags Amoxicilline-clavulaanzuur 50/12,5 mg/kg per dag in 3 x, maximum 3 x 500/125 mg <i>Bij overgevoeligheid²</i> azitromycine 10 mg/kg (max. 500 mg) of claritromycine 15 mg/kg in 2 x				

¹: Als een kind volgens het RVP gevaccineerd is met pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV)-7 of PCV-10, alsnog vaccineren met PCV-13. Als mildisfunctie bekend is vóór de eerste RVP-vaccinatie, starten met PCV-13. Als mildisfunctie tijdens vaccinatie bekend wordt, RVP-serie afmaken en alsnog 2 x PCV-13 toedienen, gevolgd door 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin met een interval van minimaal 2 maanden. Boven 2 jaar minimaal 2 maanden tussen (laatste) vaccinatie met conjugaatvaccin en eerste met polysacharidevaccin.

²: Als macroliden al als profylaxe worden gebruikt, is overleg nodig met kinderinfectioloog of microbioloog.

Sepsispreventie

Vaccinatie. Naast het RVP wordt extra gevaccineerd tegen met name pneumokokken. Conjugaatvaccins induceren een T-celafhankelijke immuunrespons met geheugenvorming. Vanaf de leeftijd van 2 jaar worden pneumokokkenpolysacharidenvaccins toegediend, die een bredere dekking hebben. Deze leiden niet tot geheugenvorming, zodat de vaccinaties jaarlijks moeten worden herhaald (Tabel 23-1).

Antibiotische profylaxe. De voorkeur verdient levenslange antibiotische profylaxe met feneticilline, ook na pneumokokkenvaccinatie. Omdat levenslange therapie moeilijk vol te houden is, wordt soms aanbevolen om boven de leeftijd van 12 à 16 jaar geen profylaxe meer te gebruiken. Als de miltdisfunctie op latere leeftijd ontstaat, wordt minimaal tot 2 jaar na het ontstaan ervan feneticillineprofylaxe gegeven, aangezien de meerderheid van de infecties in deze periode lijkt op te treden. Bij koorts wordt amoxicilline-clavulaanzuur geadviseerd (Zie Tabel 23-1).

Literatuur

Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011;378:86-97.

Maas NAT van der, Hartwig NG, Kroon FP, et al. *Richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie*. Bilthoven: RIVM, 2012.

REGISTER

- 22q11-deletiesyndroom 47
AA-amyloïdose 64
Aangeboren afweerstoornis 17
Adenosinedeaminase 35
Agammaglobulinemie 41
Alternatieve route 74, 94
Anafylaxie 133
Anhidrotische ectodermale dysplasie 46
Antibiotische profylaxe 127, 144
Antigene determinanten 89
Antistofdeficiënties 37
Antistofproductie 89
Antithymocytenglobuline 139
AP50 96
asplenie 142
Ataxia telangiectasia 47
Atypisch hemolytisch-uremisch
syndroom 75
Atypisch HUS 94
Atypische SCID 34
Auto-immuunlymfoproliferatief
syndroom 54
B-lymfocyten 103
Biologicals 135
Bloomsyndroom 44
Brutonkinase 41
C1-esteraseremmerdeficiëntie 76
Cartilage-hair hypoplasia 44
CD40-liganddeficiëntie 42
Cernunnos-XLF-syndroom 44
CH50 96
Chediak-higashisyndroom 47, 52
Chemotactische activiteit 108
Chronisch infantiel neurologisch, cutaan
en artritissyndroom 71
Chronische diarree 23
Colchicine 70
Common variable immunodeficiency 40
Complementdeficiënties 74
Complementdisfunctie 93
Complementsysteem 74, 93
Congenitale agammaglobulinemie 41
Congenitale neutropenie 57
Constitutioneel eczeem 45
Cryopyrinegeassocieerd periodiek
syndroom 71
Cyclische neutropenie 57
Cytokinen 135
Decay accelerating factor 94
Deficiëntie van de IL-12-IFN-gamma-as
61
Deficiëntie van IRAK-4 en MyD88 62
Deleties 114
Dense deposit disease 94
Digeorgesyndroom 47
DNA-diagnostiek 111
DNA-ligase 4-deficiëntie 44
Downsyndroom 48
Dyskeratosis congenita 46
Dysmorfie 47
Enzyme-linked immunosorbent assay
84
Epitopen 89
Erythrodermie 44
Familiair koudeauto-inflammatoir
syndroom 71

- Familiaire mediterrane koorts 69
Gecombineerde afweerstoornissen 33
Gentherapie 140
Granulocytendisfunctie 58
Granulocytenfuncties 107
Granulocytenkoloniestimulerende factor 136
Griscellisyndroom 46
Griscellisyndroom type 2 52
Groeivertraging 43
Haarafwijkingen 46
Hemofagocyttaire lymfohistiocytose 50
Hereditair angio-oedeem 76
Hermansky-pudlaksyndroom type 2 53
HLA-typering 137
HSV-encefalitis 63
Hygiëne 125
Hyper-IgD-syndroom 71
Hyper-IgE-syndroom 45
Hyper-IgM-syndroom 42
Hypogammaglobulinemie 37
Hypopigmentatie 47
ICF-syndroom 48
IFN-gamma 61
IgG-subklassedeficiëntie 39
Immunodisregulatiesyndromen 50
Immunofenotypering 99, 109
Immunoglobuline 81
Immunoglobuline A 83
Immunoglobuline D 83
Immunoglobuline E 83
Immunoglobuline G 39, 82
Immunoglobuline M 82
Immunosuppressieve middelen 26
Infectiepreventie 125
Inserties 114
Interferon-gamma 135
Intraveneus gammaglobuline 130
Jobsyndroom 45
Killing 58, 108
Klasseswitch-recombinatiedeficiëntie 42
Klassieke route 74, 94
Kostmannsyndroom 57
Kraakbeen-haarhypoplasie 44
Lectineroute 74, 94
Leefregels 126
Leukocytenadhesiedeficiëntie 58
Lymfocytenproliferatietest 105
Lymfocytensubpopulaties 103
Membrane-attack complex 74
Membranoproliferatieve glomerulonefritis 94
Metafysaire chondrodysplasie van McKusick 44
Mevalonaatkinasedeficiëntie 71
Mevalonacidurie 71
Miltfunctie 142
Muckle-wellsyndroom 71
NADPH-oxidaseactiviteit 108
Nefelometrie 84
NEMO-deficiëntie 46
Neonatale multisystemische inflammatoire ziekte 71
Neutropenie 41, 57
Nijmegen-breuksyndroom 44
NK-celtest 106
Omennsyndroom 44
Oppervlakte-eiwitten 109
Opsonische activiteit 109
PAPA-syndroom 72
Patroonherkenning 17
Periodiekekoortssyndromen 64
PFAPA-syndroom 73
Primaire HLH 52
Primaire immunodeficiëntie 17
Puntmutaties 114
Recidiverende infecties 19
Rituximab 136
SCID 33
Secretoire component 83
Secundaire afweerstoornissen 26
Secundaire HLH 53
Selectieve IgA-deficiëntie 38
Sepsispreventie 144
Shwachman-diamondsyndroom 43

- Slecht groeien 23
- Specifieke
 polysaccharideantistofdeficiëntie 39
- Splice site*-mutaties 114
- Stamceltransplantatie 137
- Subcutaan gammaglobuline 134
- Syndromale PID 43
- Syndroom van immunodeficiëntie,
 centromeerregio-instabiliteit en
 faciale afwijkingen 48
- Syndroom van purulente artritis,
 pyoderma en acne 72
- T-lymfocyten 103
- Thymusschaduw 34
- TNF-receptorgeassocieerd periodiek
 syndroom 72
- Toll-IL-1-receptorroute 62
- Transplantaat 138
- TRAPS 72
- TRIF-sigtaalroute 63
- Turbidimetrie 84
- Vaccinatie 144
- Vaccinatieadviezen 120
- Vaccinaties 119
- Waterpokkenvaccin 123
- Wiskott-aldrichsyndroom 45
- X-gebonden agammaglobulinemie 41
- X-gebonden lymfoproliferatief syndroom
 54
- Zone-elektroforese 84