

Humorale immuundeficiënties

M.J.D. van TOL¹, E.A.M. SANDERS² en G.T. RIJKERS²

De laatste jaren is de kennis over de biologische oorzaken en de klinische presentatie van de verschillende ziektebeelden, waarin defecten in de productie van immunoglobulinen en van antistoffen op de voorgrond treden, enorm toegenomen. Zo is van sommige ziektebeelden, zoals X-gebonden agammaglobulinemie, het genetisch defect bekend en is voor hyper-IgM-syndroom duidelijk geworden dat hieraan verschillende genetische defecten ten grondslag kunnen liggen. Ook voor 'late onset' hypogammaglobulinemie is recent een eerste moleculair defect beschreven. Teneinde artsen te ondersteunen bij het stellen van de diagnose - belangrijk voor behandeling, preventie en counseling - is een goede diagnostische aanpak en juiste interpretatie van de laboratoriumbevindingen vereist. In deze bijdrage wordt voor verschillende aangeboren humorale immuundeficiënties een overzicht gegeven van de immunologische afwijkingen, de genetische defecten (indien bekend), de klinische presentatie en de behandeling.

Trefwoorden: immuundeficiëntie; agammaglobulinemie; hypogammaglobulinemie; hyper-IgM syndroom

Immunoglobulinen zijn de effectormoleculen van de humorale immuniteit. Voor een uitgebreide beschrijving van de structuur, de vorming en de biologische eigenschappen van immunoglobulinen, zie de bijdrage van Out et al., dit themanummer (1). Het inzicht in de biologische functie van de verschillende immunoglobuline(sub)klassen is aanzienlijk vergroot door het bestuderen van patiënten bij wie één, meerdere, of alle (sub)klassen van immunoglobulinen afwezig zijn. Deze zogenaamde humorale immuundeficiënties worden ook wel 'experimenten van de natuur' genoemd, omdat de klinische symptomatologie van betrokken patiënten veel kan leren over de specifieke functies van componenten van de humorale afweer. Kennis van de normale fysiologie en de variatie daarbinnen is onontbeerlijk voor correcte interpretatie van de pathologie, in dit geval van humorale immuundeficiënties. Het is normaal dat een pasgeborene start

met een zeer lage serumconcentratie van IgM en IgA, terwijl de concentratie van IgG, dat via de placenta van de moeder wordt verkregen, bij een voldragen zwangerschap gelijk is aan die van de moeder. Het maternale IgG verdwijnt met een halfwaardetijd van 21 dagen; tegelijkertijd neemt het vermogen van het kind om zelf IgG te produceren toe. Op de zuigelingenleeftijd is de periode tussen de 6^e en de 18^e maand kritisch: voorbijgaande hypogammaglobulinemie van de zuigeling treedt op wanneer het maternale IgG verbruikt is en de eigen IgG-productie nog niet goed op gang is gekomen. Een juiste interpretatie van de humorale immunestatus van kinderen vereist daarom de beschikbaarheid en toepassing van correcte leeftijdsafhankelijke normaalwaarden voor de immunoglobulineklassen en IgG-subklassen. De in Nederland gehanteerde leeftijdsafhankelijke normaalwaarden zijn weergegeven in tabel 1 (2).

Het klinische spectrum van humorale immuundeficiënties omvat ernstige fenotypes zoals bij X-gebonden agammaglobulinemie, maar ook milde fenotypes zoals bij IgA-deficiëntie, de meest voorkomende vorm van humorale immuundeficiëntie. Over het algemeen worden humorale immuundeficiënties gekenmerkt door recidiverende, soms ernstige verlopende, meestal bacteriële, infecties. De meest frequent optredende deficiënties betreffen relatief milde stoornissen zoals IgA-deficiëntie, IgG-subklassedeficiëntie en anti-polysaccharide-antistofdeficiëntie, of combinaties daarvan. De ernstige vormen van deficiënties, zoals hypogammaglobulinemie met of zonder hyper-IgM- of agammaglobulinemie zijn zeldzaam en worden daardoor slechts zelden gezien. Adequate diagnostiek is evenwel belangrijk, zodat tijdig de juiste behandeling kan worden ingesteld ter voorkoming van blijvende secundaire schade door de verhoogde infectiefrequentie.

In deze bijdrage zullen de verschillende humorale immuundeficiënties kort worden besproken. Hierbij

Tabel 1. Leeftijdafhankelijke normaalwaarden voor IgA- en IgG-subklassen in serum. Concentraties in g/l.

leeftijd	IgA	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
0-1 mnd	<0,06	2,4-10,6	0,8-4,1	0,14-0,55	0,04-0,60
1-6 mnd	0,05-0,70	1,8-7,0	0,4-2,1	0,14-0,70	0,03-0,40
6 mnd-2 jr	0,16-1,10	2,2-8,2	0,4-2,4	0,15-1,00	0,03-0,60
2-7 jr	0,19-2,3	3,5-10,0	0,6-3,5	0,14-1,30	0,03-1,20
7-18 jr	0,54-3,6	3,8-10,0	0,9-5,0	0,15-1,50	0,03-2,10

Willem-Alexander Kinder- en Jeugdcentrum, Subafdeling IHOBA, LUMC, Leiden¹, Afdeling Pediatrische Immunologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC, Utrecht²

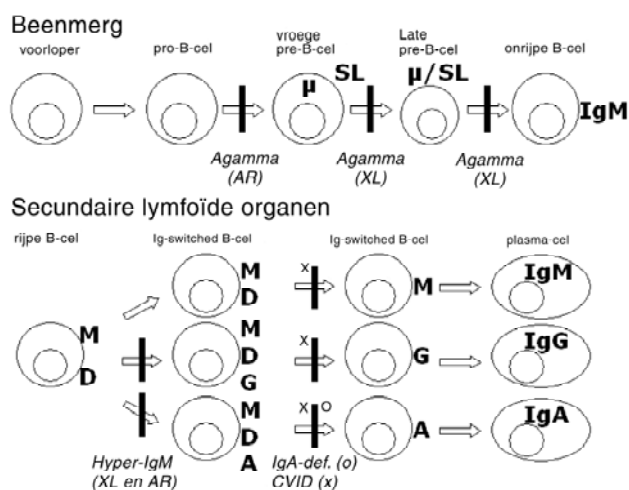
Correspondentie: Dr. M.J.D. van Tol, Immunologisch Laboratorium (P3-P), Willem-Alexander Kinder- en Jeugdcentrum, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden. E-mail: m.j.d.van_tol@lumc.nl

Tabel 2. Humorale immuundeficiënties

Immuun-deficiënties	Serum immunoglobulinen	Bloed B-lymfocyten	Pathogenese (verondersteld)	Overerving
X-linked agammaglobulinemie	alle isotypen sterk verlaagd	sterk verlaagd	mutaties in <i>btk</i> (Bruton's tyrosinekinase)	geslachtsgebonden
Autosomaal recessieve agammaglobulinemie	alle isotypen sterk verlaagd	sterk verlaagd	mutaties in μ , λ 5/14.1, <i>Igα</i> , <i>blnk</i> , of CD19-gen; andere oorzaken	autosomaal recessief
Ig-zwareketen-gendeleties	IgG ₁ of IgG ₂ , IgG ₄ afwezig soms IgE en IgA ₁ of IgA ₂ afwezig	normaal of verlaagd	chromosomale deletie op 14q32	autosomaal recessief
κ -keten-deficiëntie	Ig(κ) verlaagd: antistofrespons normaal of verlaagd	normaal of verlaagde κ -dragende B-lymfocyten	puntmutaties op chromosoom 2p11 in sommige gevallen	autosomaal recessief
IgG-subklasse-deficiëntie	één of meerdere IgG-iso-typen verlaagd	normaal of immatuur	defecten in isotype-differentiatie	onbekend
IgA-deficiëntie	IgA ₁ en IgA ₂ sterk verlaagd	normaal of verlaagd IgA ⁺ -B-cellen	terminale differentiatie van IgA ⁺ -B-lymfocyten gestoord	variabel
Antistofdeficiëntie met normale of verhoogde Ig's	normaal	normaal	onbekend	onbekend
Common variabele immuundeficiëntie	verlaagd IgG vaak ook IgA verlaagd	normaal of verlaagd	mutaties in ICOS-gen; andere oorzaken	variabel
Niet-X-linked hyper-IgM-syndroom	IgM en IgD verhoogd of normaal, IgG en IgA sterk verlaagd	IgM ⁺ - en IgD ⁺ -B-lymfocyten aanwezig; overige B-lymfocyten afwezig	mutaties in <i>aid</i> -, UNG-, CD40- of I κ B-gen; andere oorzaken	autosomaal recessief
X-linked hyper IgM-syndroom	zie niet-X-linked hyper-IgM	zie niet-X-linked hyper-IgM	mutaties in CD154, NEMO; andere oorzaken	geslachtsgebonden
Voorbijgaande hypogammaglobulinemie	IgG en IgA verlaagd	normaal	differentiatiedefect: vertraagde rijping T-helperfunctie van de zuigeling	onbekend

zullen het genetisch defect, de biologische consequenties, de klinische presentatie en behandeling, en de laboratoriumdiagnostiek worden belicht. Het volledige diagnostische traject voor patiënten met (een verdenking van) een humorale immuundeficiëntie omvat serologisch, cellulair en moleculair onderzoek. Het merendeel van de bekende moleculaire oorzaken van humorale immuundeficiënties zijn intrinsieke defecten van de B-lymfocyt. T-lymfocytdefecten kunnen echter ook leiden tot een humorale immuundeficiëntie (zie hyper-IgM-syndroom).

Voor een overzicht van primaire immuundeficiënties in het algemeen wordt verwezen naar de meest recente versie van een regelmatig bijgesteld rapport van de IUIS (3). In een recent overzicht van Ballow worden de humorale immuundeficiënties uitstekend samengevat (4). Tabel 2 geeft een overzicht van de moleculaire defecten, de wijze van overerving en de algemene bevindingen betreffende de serumimmunoglobulinen en de aantallen B-lymfocyten in de circulatie bij de verschillende ziektebeelden. Figuur 1 representeert een algemeen schema voor de B-celontwikkeling, waarin de blokkades zijn aangegeven die optreden bij verschillende humorale immuundeficiënties.



Figuur 1. Ontwikkeling van B-lymfocyten bij gezonde personen en patiënten met humorale immuundeficiënties. In het schema zijn de locaties van de blokkades aangegeven die optreden bij de verschillende humorale immuundeficiënties. Afkortingen: μ : zware keten van IgM, SL: surrogaat lichte keten, M: IgM, D: IgD, G: IgG, A: IgA, agamma: agammaglobulinemie, XL: X-linked, AR: autosomaal recessief, IgA-def.: selectieve IgA deficiëntie, CVID: common variable immunodeficiency, Ig: immunoglobuline.

IgA-deficiëntie

IgA-deficiëntie is de meest voorkomende immuun-deficiëntie: 1:400 à 1:800 personen van Kaukasische etnische origine is aangedaan (5, 6). Er wordt van selectieve IgA-deficiëntie gesproken als de IgA-waarde in serum onder 0,05 g/l ligt en de concentraties van de overige immunoglobulinen (sub)klassen voor de leeftijd normaal zijn. Omdat de concentratie van IgA in serum bij pasgeborenen nog zeer laag is, en slechts rond de puberteit volwassen waarden worden bereikt, is het op de kinderleeftijd gebruikelijk als criterium voor IgA-deficiëntie een ondergrens voor IgA van het gemiddelde minus tweemaal de standaarddeviatie voor de leeftijd aan te houden. Bedenk hierbij dat bij jonge kinderen tot de leeftijd van 4 maanden een IgA-waarde beneden de detectiegrens van conventionele nefelometrie nog 'normaal' kan zijn (zie tabel 1). In het algemeen is daarom beneden de leeftijd van 1 jaar een IgA-deficiëntie niet of zeer moeilijk vast te stellen. IgA-deficiëntie komt meestal sporadisch, maar ook familiair, voor. De wijze van overerving, autosomaal dominant of autosomaal recessief, is echter onbekend. IgA-deficiëntie is tevens beschreven in families waarin ook een andere vorm van primaire immuundeficiëntie, namelijk 'common variable immunodeficiency' (CVID), voorkomt.

Sporadisch zijn deficiënties van één van de twee IgA-subklassen beschreven. In deze gevallen wordt het defect meestal veroorzaakt door een deletie van het gen dat codeert voor de betreffende subklasse. In verreweg de meeste gevallen is echter de oorzaak voor IgA-deficiëntie onbekend. In de circulatie worden normale aantallen B-lymfocyten aangetroffen, waarbij ook B-cellen met IgA op het celmembraan kunnen worden gedetecteerd, maar IgA-bevattende plasmacellen in het beenmerg zijn sterk verlaagd of afwezig. De differentiatie van mature B-lymfocyten, die IgA op het membraan tot expressie brengen, naar IgA-producerende plasmacellen lijkt dus gestoord. Theoretisch kan dit veroorzaakt worden door een intrinsiek defect in B-lymfocyten of door een defect op het niveau van T-lymfocyten. Het is belangrijk om zich te realiseren dat IgA-deficiënties, soms in combinatie met IgG-subklassedeficiënties, secundair kunnen optreden na congenitale infecties (rubella, cytomegalovirus en *Toxoplasma gondii*), en ook geïnduceerd kunnen worden door medicatie voorgeschreven bij epilepsie en auto-immuunziekten (met name reumatoïde artritis).

IgA is vooral van belang als component van externe secreties (speeksel, tranen, mucuslaag op respiratoir en gastro-intestinaal epitheel). Een selectieve IgA-deficiëntie heeft meestal geen klinische consequenties. Wellicht heeft dit te maken met het feit dat secretair IgM gedeeltelijk de rol van secretair IgA kan overnemen. Indien wel klinische consequenties aanwezig zijn, worden naast recidiverende bacteriële infecties van de luchtwegen en het KNO-gebied, met name moeilijk behandelbare gastro-intestinale infecties met *Giardia lamblia* gezien. IgA-deficiëntie kan gecombineerd zijn met IgG-subklassedeficiëntie en/of antipolysaccharide-antistofdeficiëntie. Bij circa 20% van de personen met IgA-deficiëntie wordt ook een IgG-

subklassedeficiëntie, meestal van IgG₂ soms in combinatie met IgG₄, gevonden. Onderzoek bij kinderen met IgA-deficiëntie én recidiverende luchtweg- en KNO-infecties toonde bij circa 40% ook een antipolysaccharide-antistofdeficiëntie aan. Deze bevindingen onderstrepen het belang van bepaling van zowel concentraties van immunoglobulinen als van specifieke antistoffen bij verdenking van een humorele immuundeficiëntie.

Daarnaast zijn associaties beschreven van IgA-deficiëntie met allergie, auto-immuunziekten (o.a. van het maag-darmkanaal), coeliakie, maligniteiten, en zelfs mentale retardatie. Men moet er op bedacht zijn dat de serologische diagnostiek van coeliakie met name berust op detectie van IgA-antistoffen gericht tegen 'tissue transglutaminase' (tTG), die bij een complete IgA-deficiëntie uiteraard ontbreken. Alleen histologisch onderzoek van vlokatrofie in een dunne darmbiopsie kan dan uitsluitend geven.

Bij patiënten met een complete IgA-deficiëntie kunnen bij transfusie van IgA-bevattende bloedproducten of immunoglobulinepreparaten anti-IgA-antistoffen gevormd worden. Deze antistoffen kunnen bij herhaalde expositie aan IgA een anafylactische reactie uitlokken. Bij het toedienen van een bloedtransfusie aan een willekeurig persoon wordt met het optreden van deze reactie echter geen rekening gehouden, tenzij iemand bekend is met een complete IgA-deficiëntie of zich bij een persoon eerder problemen hebben voorgedaan.

Behandeling van patiënten met IgA-deficiëntie bestaat voornamelijk uit het zo nodig profylactisch toedienen van antibiotica bij patiënten met een verhoogde incidentie van infecties of met ernstig verlopende infecties, en/of uit een zorgvuldig bewaken van het optreden van infecties en tijdig ingrijpen middels behandeling met antibiotica.

IgG-subklassedeficiëntie

Het totale serum-IgG omvat vier subklassen met de tussenhaakjes aangegeven verdeling: IgG₁ (60-70%), IgG₂ (20-30%), IgG₃ (5-10%) en IgG₄ (1-5%) (zie ook tabel 1). Bij een normaal totaal serum-IgG-gehalte kan er dus toch sprake zijn van een deficiëntie van één of meer van de IgG-subklassen. De aanwezigheid van een IgG-subklassedeficiëntie hoeft, evenals aangegeven voor IgA-deficiëntie, overigens niet per definitie klinische betekenis te hebben. Zoals genoemd bij IgA-deficiëntie, wordt ook een IgG-subklassedeficiëntie gedefinieerd als de aanwezigheid van een subklasse in een concentratie lager dan het gemiddelde minus tweemaal de standaarddeviatie voor gezonde personen van dezelfde leeftijd als de patiënt. Het vermogen om de verschillende IgG-subklassen te produceren vertoont een uiteenlopende leeftijdsafhankelijkheid. Globaal gesproken is een kind beneden de leeftijd van twee jaar relatief veel beter in staat IgG₁ en IgG₃ te produceren dan IgG₂ en IgG₄. Dit onderstreept opnieuw het belang van het toepassen van leeftijdsafhankelijke normaalwaarden voor het correct interpreteren van de kwantitatieve resultaten van IgG-subklassen bij kinderen.

Slechts in sporadische gevallen wordt een selectieve deficiëntie van één of meerdere IgG-subklassen veroorzaakt door een deletie van het gen (de genen) coderend voor het (de) betreffende IgG-subklasse(n). In zijn algemeenheid wordt verondersteld dat IgG-subklassedeficiënties het gevolg zijn van een afwijkende regulatie van de expressie van de genen die coderen voor de zware ketens van de IgG-subklassen (7).

Recidiverende infecties van de bovenste en onderste luchtwegen, met name veroorzaakt door gekapselde bacteriën zoals *Streptococcus pneumoniae* komen bij patiënten met IgG-subklassedeficiëntie (met name IgG₂) vaker voor dan in de algemene populatie. Levensbedreigende bacteriële infecties met ernstige complicaties en restverschijnselen zoals bronchiëctasieën zijn bij geïsoleerde IgG-subklassedeficiëntie echter een zeldzaam verschijnsel.

Antistoffen tegen eiwitantigenen, en een gedeelte van de anti-polysaccharideantistoffen, zijn van de IgG₁-subklasse. Een IgG₁-subklassedeficiëntie resulteert (vaak) in een verlaagd totaal serum-IgG, en dus in hypogammaglobulinemie. Dit leidt altijd tot klinische consequenties (zie verder).

Op de kinderleeftijd is een verlaagd IgG₂ de meest voorkomende IgG-subklassedeficiëntie. De IgG₂-subklasse is, naast de IgG₁-subklasse, belangrijk voor de antistofrespons op polysacchariden. Vandaar dat een IgG₂-subklassedeficiëntie klinisch vaak geassocieerd is met een verhoogde infectiegevoeligheid voor bacteriën met een polysaccharidekapsel, zoals *Streptococcus*.

Antistoffen tegen eiwitantigenen kunnen ook van de IgG₃-subklasse zijn. Vandaar dat IgG₃-subklassedeficiëntie in het algemeen wel gepaard gaat met klinische verschijnselen in de vorm van een verhoogde infectiegevoeligheid. IgG₃-subklassedeficiënties worden vaker bij volwassenen dan bij kinderen gezien.

Antistoffen tegen parasieten kunnen van de IgG₄-subklasse zijn. In sommige studies wordt wel een associatie tussen IgG₄-subklassedeficiëntie en recidiverende luchtweginfecties beschreven, maar over het algemeen heeft een solitaire IgG₄-subklassedeficiëntie geen klinische betekenis.

Patiënten met een IgG-subklassedeficiëntie en een bewezen verhoogd risico op infecties worden vaak profylactisch behandeld met antibiotica. Ook kan bij deze patiënten intraveneuze of subcutane toediening van immunoglobulinen overwogen worden.

Anti-polysaccharideantistofdeficiëntie

Een jong kind is in het eerste levensjaar al goed in staat antistoffen tegen eiwitantigenen zoals difterie en tetanus te maken. De productie van antistoffen tegen polysaccharide-antigenen komt daarentegen pas vanaf het tweede en derde levensjaar echt op gang, en is pas volledig uitgerijpt aan het einde van de eerste decade. Als mogelijke oorzaken voor het vertraagd uitrijpen van het vermogen om op polysaccharide-antigenen te responderen zijn zowel een onrijpheid van de B-lymfocyten als van antigeenpresenterende cellen in de milt gesuggereerd.

Het blijkt dat bij 15-25% van de kinderen met recidiverende bacteriële luchtweginfecties een verlaagde (<20% van normaal) anti-polysaccharideantistofrespons wordt gevonden na vaccinatie met niet-geconjugeerde polysaccharideantigenen van *Haemophilus* of pneumococcon, ondanks de aanwezigheid van normale concentraties van de immunoglobulinenklassen en IgG-subklassen in het bloed en een normale antistofrespons na vaccinatie met eiwitantigenen. Deze deficiëntie wordt in de literatuur ook wel omschreven met de termen “selectieve antilichaamdeficiëntie” of “antigeen-specifieke antilichaamdeficiëntie”. Bovendien wordt bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties en een selectieve of gecombineerde IgA-en/of IgG₂-subklassedeficiëntie zelfs in 40% van de gevallen een geassocieerde anti-polysaccharideantistofdeficiëntie gevonden. Een anti-polysaccharideantistofdeficiëntie resulteert doorgaans in klinische verschijnselen, die echter sterk kunnen variëren in ernst: geen problemen, recidiverende bacteriële bovensteluchtweginfecties, recidiverende pneumonieën met bronchiëctasieën, en levensbedreigende invasieve infecties zoals meningitis. Dit laatste wordt met name gezien als de antistofrespons op meerdere pneumococcon-serotypen lager is dan 10% van normaal.

Evenals bij IgA- en/of IgG-subklassedeficiënties worden profylactisch antibiotica gegeven, indien klinisch vereist. Als dit onvoldoende resultaat heeft, kan intraveneuze toediening van immunoglobulinen worden overwogen (8, 9).

Overigens illustreren patiënten met een anti-polysaccharide-antistofdeficiëntie zeer duidelijk dat kwantificering van IgG-subklassen als zodanig slechts van beperkte diagnostische betekenis is. Immers, bij deze patiënten is sprake van een humoraal defect zonder dat één of meerdere van de (sub)klassen van de immunoglobulinen significant verlaagd zijn.

Agammaglobulinemie

De eerste stappen van B-lymfocytdifferentiatie vinden plaats in het beenmerg, waar hematopoietische stamcellen zich ontwikkelen tot voorloper-B-lymfocyten (figuur 1). Voor de ontwikkeling tot B-lymfocyt is op DNA niveau herschikking nodig van V(ariabel)-, D(iversity)-, en J(oining)-gensegmenten en genen coderend voor het constante gedeelte van de zware (heavy, H) en lichte (light, L) ketens van immunoglobulinen. De recombinatie van deze V(D)J-genproducten met de zware keten van IgM (μ -keten) en de expressie van IgM op het celmembraan vormen belangrijke ‘checkpoints’ in de vroege ontwikkeling van B-lymfocyten. In het geval van een rijpingsstop die vroeg in de B-celontwikkeling ligt, zullen rijpe B-lymfocyten totaal of nagenoeg volledig ontbreken in het perifere bloed, en worden weinig tot geen immunoglobulinen gevormd. Secundaire lymfoïde organen (lymfklieren, tonsillen) zijn nauwelijks traceerbaar en plasmacellen in het beenmerg worden slechts sporadisch aangetroffen. Er is dan sprake van agammaglobulinemie (IgG < 2 g/l, IgM < 0,2 g/l en IgA < 0,05 g/l).

Humorale immuundeficiënties waarbij een selectieve blokkade optreedt in de ontwikkeling van B-lymfocyten in het beenmerg komen voor met een zeer lage frequentie van 1:200.000. Deze deficiënties worden gekenmerkt door 'early onset' hypogammaglobulinemie en een sterk verlaagd, soms nagenoeg volledig afwezig, aantal B-cellen in het bloed. Belangrijk is hierbij te bedenken dat transplacentair verkregen matернаal IgG in de eerste levensmaanden de zuigeling beschermt, maar ook de aandoening bij laboratoriumonderzoek in de eerste maanden maskeert.

Ongeveer 85% van patiënten met dit fenotype zijn jongetjes met X-gebonden agammaglobulinemie (XLA). XLA is de langst bekende immuundeficiëntie en voor het eerst beschreven in 1952 door Bruton (10). XLA wordt gekenmerkt door ernstige en recidiverende, voornamelijk bacteriële, infecties. Het aantal rijpe B-lymfocyten in de circulatie is sterk verlaagd evenals de concentraties van alle immunoglobulinen(sub)klassen in serum (figuren 2 en 3). Het aantal vroege voorloper-B-lymfocyten in het beenmerg, pro-B-cellen of vroege pre-B-cellen, is normaal, maar ook in het beenmerg zijn de aantallen cellen in de latere ontwikkelingsstadia, namelijk late pre-B-cellen (afhankelijk van het exacte defect), onrijpe en rijpe B-cellen, sterk verlaagd of zelfs afwezig (figuur 2). In 1993 is ontdekt dat XLA optreedt ten gevolge van mutaties, inserties en deleties in het gen dat codeert voor het enzym Bruton's tyrosine-kinase (btk). De precieze functionele rol van btk in de ontwikkeling van vroege stadia van de B-cel lijn tot rijpe B-lymfocyten is nog niet duidelijk.

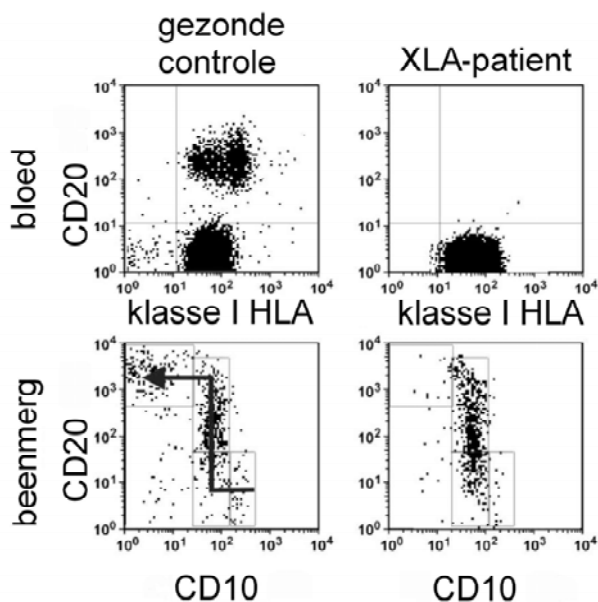
Niet bij alle jongetjes met de klinische en laboratoriumkenmerken van XLA wordt een defect in het *Btk*-gen gevonden. Bovendien is 5-10 % van de pa-

tiënten met 'early-onset' agammaglobulinemie en afwezigheid van B-cellen een meisje. Deze observaties suggereren dat er ook autosomaal recessieve ziekten zijn met een fenotype dat grote overeenkomsten vertoont met XLA. Inderdaad zijn recent vijf verschillende defecten beschreven waarbij genen zijn aangedaan die coderen voor eiwitten, respectievelijk de zware keten van IgM (μ -keten), BLNK, $Ig\alpha$ (CD79a), $\lambda 5/14.1$ en LRRC8, die een rol spelen bij de ontwikkeling van voorloper B-cellen naar onrijpe B-lymfocyten in het beenmerg (11).

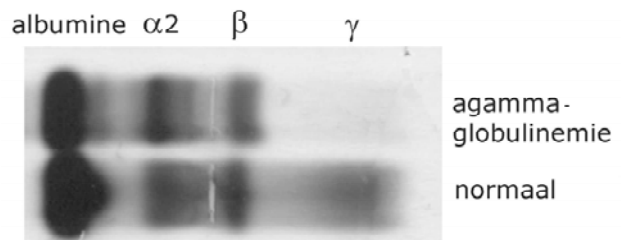
Infecties van de luchtwegen treden vanaf de tweede helft van het eerste levensjaar op de voorgrond, na verdwijnen van maternale IgG-antistoffen, en verder worden meer frequent huidinfecties, gastro-enteritis, artritis en meningo-encefalitis bij patiënten met agammaglobulinemie gezien. *Haemophilus influenzae* en *Streptococcus pneumoniae* worden frequent gediagnosticeerd als ziekteverwekkers. De T-cel-gemedieerde immuniteit is intact en daardoor worden virale en schimmelinfecties zelden aangetroffen. Een uitzondering hierop vormen chronische infecties met enterovirussen, waaronder ECHO-virus dat een bekende oorzaak is van virale meningo-encefalitis in deze groep van patiënten.

Levenslange substitutie met immunoglobulinenpreparaten (IVIG, intraveneus immunoglobuline, of subcutaan toegediend immunoglobuline) kan de verhoogde gevoeligheid voor infecties van zowel de lagere luchtwegen, van het KNO-gebied, als ook de encefalitis grotendeels ondervangen. Waakzaamheid op het optreden van infecties is echter geboden en adequate behandeling van infecties met antibiotica vormt een belangrijk onderdeel van de zorg voor patiënten met agammaglobulinemie. Darminfecties met *Giardia lamblia* zijn evenwel moeilijker te bestrijden, omdat slijmvliesgebonden immuunglobuline (IgA) ontbreekt. Meningo-encefalitis veroorzaakt door enterovirussen (ECHO-virus) is een specifiek en ernstig probleem van deze patiëntengroep, en laat vrijwel altijd een fatale afloop zien. Dit treedt vooral op bij patiënten die onvoldoende met immunoglobulinen worden gesubstitueerd. Gentherapie voor *btk* bij patiënten met XLA lijkt vooralsnog geen reële optie voor behandeling, omdat het waarschijnlijk essentieel is dat de expressie van het *btk*-gen onder een strikte controle staat ter voorkoming van maligniteiten.

Bij een groot deel van de patiënten met agammaglobulinemie is de genetische oorzaak van de ziekte vast



Figuur 2. Analyse van B-cellen in beenmerg en bloed middels flowcytometrie. Bij een patiënt met X-linked agammaglobulinemie ontbreken de rijpe B-cellen in de circulatie (panel rechtsboven) en de (on)rijpe B-cellen in het beenmerg (panel rechtsonder). De normale ontwikkeling van pro-B-cellen naar (on)rijpe B-cellen in beenmerg is met de pijl weergegeven. Toelichting: pro-B- en pre-B-cellen: CD10+/CD20±, (on)rijpe B-cellen: CD10-/CD20+.



Figuur 3. Analyse van immunoglobulinen in serum. Zône-elektroforese gevolgd door eiwitkleuring van een serum van een gezonde controle en van een patiënt met agammaglobulinemie. Het γ -gebied, waar de meeste immunoglobulinen naar toe migreren bij elektroforese, is 'leeg' bij de patiënt.

te stellen. Dit betekent dat in veel families erfelijkheidsadvies en prenatale diagnostiek mogelijk is.

Hypogammaglobulinemie met hyper-IgM

Bij een hypogammaglobulinemie met normale of in sommige gevallen verhoogde concentraties van IgM en normale aantallen B-lymfocyten in het bloed kan sprake zijn van het hyper-IgM-syndroom. Hiervan zijn verschillende vormen te onderscheiden, de twee geslachtsgebonden vormen (HIGM1- en NEMO-defecten) en diverse niet-geslachtsgebonden vormen. In het algemeen is ongeveer 60% van de patiënten bij wie uiteindelijk de diagnose hyper-IgM wordt gesteld een jongetje. HIGM1 wordt veroorzaakt door de afwezigheid van een functioneel CD40-ligand (CD154) op geactiveerde CD4+-T-lymfocyten en niet door een intrinsiek defect in de B-cellen (12). Strikt genomen is hier dus sprake van een cellulaire en niet van een humorale immunodeficiëntie. Zowel mutaties, inserties en deleties in het CD154-gen zijn beschreven. Bij sommige patiënten komt CD154 wel op het membraan van geactiveerde T-cellen tot expressie, maar is het molecuul niet functioneel en is de interactie met CD40 gestoord. B-lymfocyten zijn normaal aanwezig in het perifere bloed. Deze B-lymfocyten zijn, bij stimulatie door antigeen in de secundaire lymfoïde organen in aanwezigheid van T-lymfocyten, niet in staat over te schakelen van de productie van IgM (en IgD) naar de productie van IgA, IgG en IgE. Hiervoor is namelijk een interactie essentieel tussen CD40-ligand op de geactiveerde T-lymfocyt en CD40 op de B-lymfocyt. Naast recidiverende infecties van de luchtwegen en het KNO-gebied met gekapselde bacteriën, treden bij deze patiënten ook opportunistische infecties zoals *Pneumocystis carinii*-pneumonie, en chronische diarree met progressief leverfalen door *Cryptosporidium* op. De reden hiervoor is dat ook de interactie tussen geactiveerde T-cellen en macrofagen die CD40 tot expressie brengen gestoord is, waardoor activatie van de macrofaag en het doden van intracellulaire micro-organismen niet efficiënt optreedt.

Autosomaal recessief overervend hyper-IgM-syndroom kan worden veroorzaakt door een mutatie in het 'activation induced cytidine deaminase'(AID)-gen (HIGM2). AID-eiwit komt specifiek tot expressie in B-lymfocyten in de secundaire lymfoïde organen (m.n. lymfeklieren) die betrokken zijn bij een actieve immunorespons. Dit eiwit is eveneens noodzakelijk voor de zogenaamde immunoglobulineklaseswitch: het overschakelen van de productie van IgM naar de productie van IgA, IgG en IgE. Andere oorzaken van autosomaal hyper-IgM zijn defecten in CD40 (HIGM3) en het enzym uracil-DNA-glycosylase. Hyper-IgM-syndromen kunnen ook veroorzaakt worden door defecten in verschillende moleculen, zoals NEMO (X-gebonden hyper-IgM) en I- κ B (autosomaal hyper-IgM) die betrokken zijn bij de regulatie van de translocatie van NF- κ B van het cytoplasma naar de celkern (13).

Het (immunologische) fenotype van de hierboven beschreven moleculaire defecten die aanleiding kunnen geven tot hyper-IgM-syndroom kan sterk uiteen lopen. Hieronder wordt verder alleen ingegaan op HIGM1. Bij diagnose is de concentratie van IgM in het serum

normaal of verhoogd, en zijn de concentraties van IgG en IgA sterk verlaagd of zelfs niet detecteerbaar. Bij vaccinatie met een 'recall'-antigeen zoals tetanus-toxoid, wordt geen secundaire antistofrespons geïnduceerd: er is geen immunoglobulineklaseswitch van IgM naar IgG en IgA, geen aviditeitsrijping van de antistofrespons en er worden geen geheugen-B-cellen geïnduceerd. CD4+- en CD8+-T-cellen zijn in normale aantallen in de circulatie aanwezig. De in-vitro-proliferatieve-respons van T-cellen op mitogenen is normaal, maar de respons op 'recall' antigenen is verlaagd. De oorzaak hiervoor is waarschijnlijk dat in-vivo-'priming' van T-cellen door CD40-positieve antigeenpresenterende cellen niet goed verloopt. Om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen is mutatieanalyse van het CD154-gen essentieel.

Behandeling bestaat uit suppletie van de immuoglobulinen middels IVIG en profylactische behandeling met antibiotica ter preventie van *Pneumocystis carinii*-pneumonie. Ondanks deze maatregelen is de overleving op 40-jarige leeftijd slechts 30% vanwege het optreden van leverfalen na *Cryptosporidium*-infecties of fataal verlopende infecties als *Pneumocystis carinii*. Stamceltransplantatie met een HLA-identieke donor is de beste optie, eventueel zelfs gevolgd door levertransplantatie. Gentherapie is waarschijnlijk geen optie voor behandeling, omdat de expressie van CD154 sterk gereguleerd is en moet zijn.

'Late onset'-hypogammaglobulinemie

'Common variable immunodeficiency' (CVID) of 'late onset'-hypogammaglobulinemie is een immunologisch zeer heterogene groep van soms familiair, soms sporadisch voorkomende aandoeningen waarbij geleidelijk aan een progressieve immunodeficiëntie ontstaat. CVID wordt gediagnostiseerd bij kinderen van 18 maanden tot 5 jaar, met een 'tweede piek' bij kinderen rond de puberteit. Vaak leidt de ziekte echter pas in de tweede of derde levensdecade tot klinische problemen (14). Secundair-lymfoïde organen zijn wel aanwezig. Vaak is er zelfs een lymfadenopathie door reactieve folliculaire hyperplasie. Het is uiterst moeilijk om de diagnose van CVID definitief te stellen, en het is belangrijk om beter gedefinieerde immunodeficiënties zoals agammaglobulinemie, hyper-IgM-syndroom of X-gebonden proliferatief syndroom uit te sluiten. CVID lijkt voor te komen met een incidentie van 1:50.000 en is gelijkelijk verdeeld over vrouwen en mannen. Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door hypogammaglobulinemie waarbij met name de serumconcentraties van IgG (< 4 g/l) en veelal IgA verlaagd zijn tot minder dan de gemiddelde waarde minus tweemaal de standaarddeviatie van gezonde personen met dezelfde leeftijd. IgM kan in normale maar ook sterk verlaagde concentraties aanwezig zijn. CVID wordt gekarakteriseerd door een afwezigheid van een significante antistofrespons na vaccinatie met zowel eiwit als polysaccharideantigenen. Het aantal B-cellen in de circulatie kan variëren van verlaagd tot normaal. Het aantal T-cellen is meestal normaal, met bij sommige patiënten een verlaagd aantal CD4+-T-cellen (met name de CD45RA+ naïeve cellen) en bij anderen een verhoogd aantal

CD8+-T-cellen. Als oorzaak voor CVID zijn functionele defecten op het niveau van de B-cellen, T-cellen of antigeenpresenterende cellen gesuggereerd. Moleculaire defecten die ten grondslag liggen aan CVID waren echter tot voor kort niet beschreven. Recent is ICOS-deficiëntie als oorzaak voor CVID aangetoond bij 4 patiënten uit 2 families (15). ICOS is een co-stimulatoir molecuul betrokken bij de interactie tussen geactiveerde T- en B-lymfocyten in de secundaire lymfoïde organen. Afwezigheid van ICOS lijkt geen invloed te hebben op de intrinsieke functie van T-lymfocyten. Daarentegen lijken het aantal naïeve B-cellen, het aantal B-cellen met een immunoglobuline-klasseswitch en het aantal geheugen-B-cellen verlaagd te zijn bij patiënten met een CVID-achtig ziektebeeld en ICOS-deficiëntie.

Bij patiënten met CVID lijkt er sprake te zijn van immuundisregulatie, waarbij auto-immuunziekten en maligniteiten (zoals lymfomen) in verhoogde frequentie voorkomen. Zoals reeds genoemd heeft CVID een progressief beloop. In de loop van de tijd ontwikkelen zich progressief IgA-deficiëntie en IgG-subklassedeficiëntie. Antipolysaccharide-antistofdeficiëntie lijkt al vroeg op te treden. Later kan dit uitbreiden tot een hypogammaglobulinemie met gestoorde antistofresponsen op eiwitantigenen, en eventueel een T-lymfopenie met gestoorde T-cel-gemedieerde immuniteit. De infectieuze problemen blijken vaak eerder aanwezig te zijn dan de laboratoriumafwijkingen. Vandaar dat herhaald onderzoek bij blijvende klinische problemen ondanks eerdere normale bevindingen essentieel is om de diagnose tijdig te stellen. Vooral als in de familie meerdere personen met al dan niet milde immuundeficiëntie voorkomen (zoals IgA-deficiëntie), is het verstandig actief naar deze diagnose te blijven zoeken bij een kind dat infectieuze problemen houdt.

Patiënten met CVID presenteren zich vaak met infecties van de bovenste en onderste luchtwegen door gekapselde extracellulaire bacteriën en met gastro-intestinale problemen die veroorzaakt kunnen worden door infecties (*Giardia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*). Darmproblemen (chronische diarree, malabsorptie en eiwitverlies via de darm) worden echter ook regelmatig gezien zonder dat er sprake is van een darminfectie. Dit wordt geïnterpreteerd als een teken van T-cel-disregulatie en auto-immuniteit tegen het darmepitheel. Opportunistische infecties zijn bij CVID zeldzaam. Bij 20% van de patiënten met CVID worden tekenen van auto-immuunziekten gezien zoals auto-immuun hemolytische anemie en idiopathische trombopenie. Een mogelijk andere subgroep van CVID (20-30%) onderscheidt zich door de aanwezigheid van granulomen in de lever, longen, lymfeklieren, of de huid, vaak in combinatie met splenomegalie en lymfadenopathie.

Patiënten met CVID worden behandeld middels intraveneuze of subcutane suppletie van de immunoglobulinen. Dit leidt tot een verminderd optreden van infecties, maar heeft geen effect op de niet-infectieuze darmklachten en de kans op het ontwikkelen van maligniteiten waaraan mogelijk de T-cel-disfunctie ten grondslag ligt.

Literatuur

1. Out TA, Berbers GAM, Rümke HC. Immunoglobulinen, antistoffen en vaccinatie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2004; 29: 165-174.
2. Vries E de, Kuijpers TW, Tol MJD van, Meer JWM van der, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Diagnostiek bij verdenking op een afweerstoornis: I. Inleiding en II. Onderzoeksprotocollen voor patiënten met verdachte infecties, wasting en failure to thrive. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 2192-2196 en 2197-2203.
3. Rosen FS et al. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS scientific committee. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (Suppl. 1): 1-28.
4. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 581-591.
5. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001; 21: 303-309.
6. Hammarström L, Vorechovsky I., Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-231.
7. Pan Q, Hammarström L. Molecular basis of IgG subclass deficiency. *Immunol Rev* 2000; 178: 99-110.
8. Wasserman RL, Sorensen RU. Evaluating children with respiratory tract infections: the role of immunization with bacterial polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 157-163.
9. Breukels MA, Rijkers GT, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJM, Sanders EAM. Pneumococcal conjugate vaccine primes for polysaccharide inducible IgG2 antibody response in children with otitis media. *J Infect Dis* 1999; 179: 1152-1156.
10. Conley ME, Rohrer J, Minegishi, Y. X-linked agammaglobulinemia. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 19: 183-204.
11. Conley ME, Rohrer J, Rapalus L, Boylin EC, Minegishi Y. Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse. *Immunol Rev* 2000; 178: 75-90.
12. Notarangelo LD, Hayward AR. X-linked immunodeficiency with hyper-IgM (XHIM). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 399-405.
13. Durandy A, Honjo, T. Human genetic defects in class-switch recombination (hyper-IgM syndromes). *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 543-548.
14. Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 536-542.
15. Grimbacher B. et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* 2003; 4: 261-268.

Summary

Humoral immunodeficiencies. Tol MJD van, Sanders EAM and Rijkers GT. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 138-144.

In recent years, the knowledge of the clinical presentation of patients with diseases in which immunoglobulin production and/or the antibody response are primarily affected has increased. The same holds for the molecular defects that may underlie these disease entities. For instance, the genetic defect of X-linked agammaglobulinemia is known now, and it has become clear that different genetic defects may cause hyper-IgM syndrome. Recently, a first genetic defect associated with common variable immunodeficiency has been described. Here, the immunological findings, the known genetic defect or defects, the clinical presentation and treatment are summarized for the various primary humoral immunodeficiencies. In order to support the physicians in diagnosis, treatment and counseling, proper diagnostics and correct interpretation of the laboratory findings are required.

Keywords: immunodeficiency; agammaglobulinemia; hypogammaglobulinemia; hyper-IgM syndrome