

Primaire immuundeficiënties bij kinderen

Naar een rationele teststrategie

Sien Ombelet

Promotor: Edith Vermeulen

Imelda Ziekenhuis

25/05/2021



Primaire immuundeficiënties (PID)

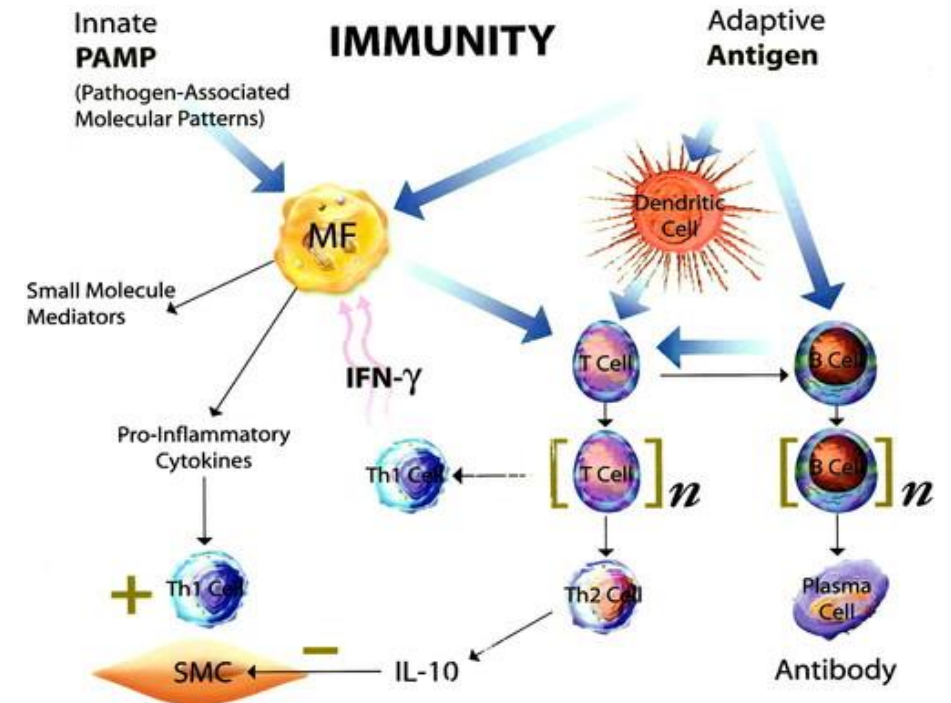
- Inleiding
 - Primaire immuundeficiëntie
 - Huidige teststrategie
 - Vraagstelling
- Classificatie en epidemiologie PID
- Patiënt selectie
- Test protocols
- To do

Primaire immuundeficiënties

- **Inleiding**
 - **Primaire immuundeficiëntie**
 - Huidige teststrategie
 - Vraagstelling
- Classificatie en epidemiologie PID
- Patiënt selectie
- Test protocols
- To do

Inleiding: primaire immuundeficiënties

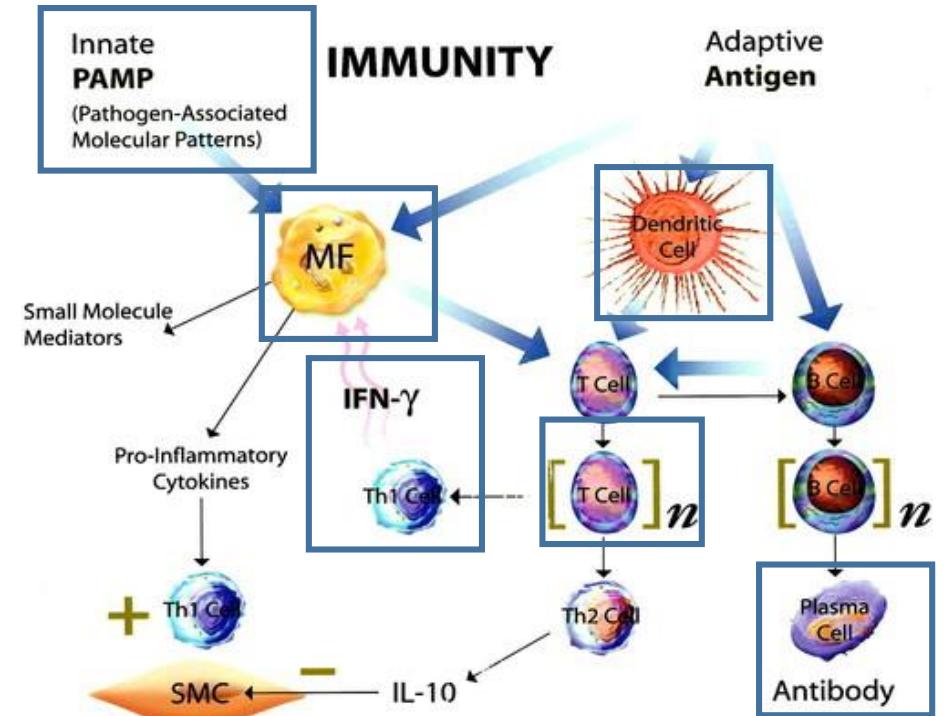
- Primair ↔ secundair
- Immuundeficiëntie
 - Infecties
 - Maligniteiten
 - Auto-immuunziektes



Göran K. Hansson. Circulation Research. 2002;91(4): 281-291

Immunititeit

- Aangeboren immunititeit:
 - Pathogeen herkenning (met bv. Toll-like receptoren)
 - Chemotaxis en fagocytose door macrofagen en neutrofielen
 - Complement activatie:
 - Oponisatie
 - Membrane attack complex
- Adaptieve immunititeit:
 - Ontstaat na eerste contact met nieuwe pathogeen
 - B-cellen: maken antistoffen
 - T-cellen:
 - Cytotoxisch
 - Helper
 - Regulatie



Göran K. Hansson. Circulation Research. 2002;91(4): 281-291

“The boy in the bubble”



SCID = severe combined immune deficiency

Jeffrey Modell Foundation

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency Disorder

If you or someone you know is affected by **two or more of the following warning signs**, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.



1 Four or more new ear infections within 1 year.



2 Two or more serious sinus infections within 1 year.



3 Two or more months on antibiotics with little effect.



4 Two or more pneumonias within 1 year.



5 Failure of an infant to gain weight or grow normally.



6 Recurrent, deep skin or organ abscesses.



7 Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin.



8 Need for intravenous antibiotics to clear infections.



9 Two or more deep-seated infections including septicemia.



10 A family history of PID.

Primary Immunodeficiencies (PIDs) are more common than you think. Often, they come in the disguise of other common illnesses, from minor infections to serious cases of pneumonia. For this reason, the PID Community recommends that all patients affected by two or more of the 10 Warning Signs should be tested for an underlying PID.



These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board.

Primaire immuundeficiënties

- **Inleiding**

- Primaire immuundeficiëntie
- **Huidige teststrategie**
- Vraagstelling
- Classificatie en epidemiologie PID
- Patiënt selectie
- Test protocols
- To do

Huidige teststrategie

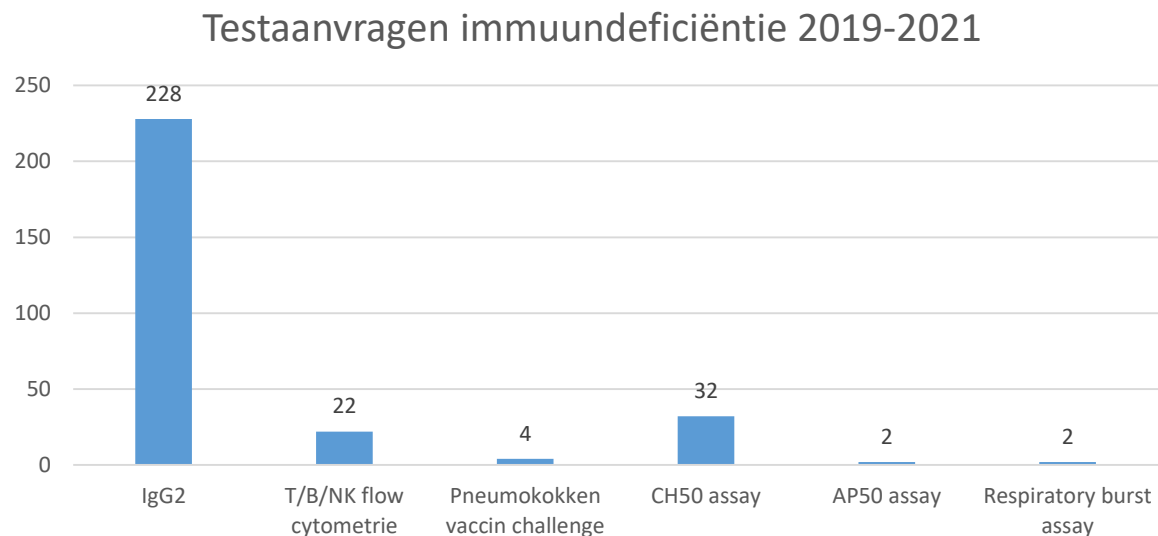
- Geen richtinggevend aanvraagformulier

- Eerstelijfstesten:

- WBC + differentiatie
- Immunglobulines

- Query “tweedelijns” testaanvragen 2019 – maart 2021:

430 IgA
435 IgM
440 IgG
442 IgG2



Primaire immuundeficiënties

- **Inleiding**

- Primaire immuundeficiëntie
- Huidige teststrategie

- **Vraagstelling**

- Classificatie en epidemiologie PID
- Patiënt selectie
- Test protocols
- To do

Klinische vraagstelling

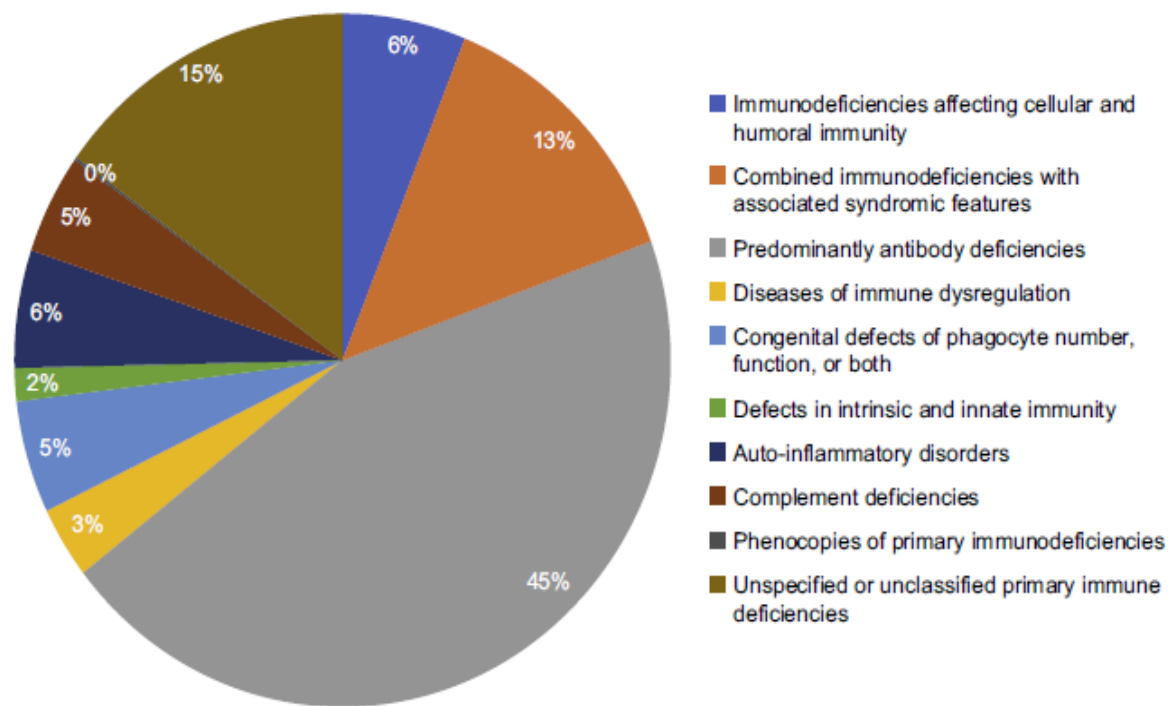
- Welke klinische patronen verwachten we bij de verschillende immuundeficiënties?
- Welke patiënten moeten getest worden?
- Welke testen moeten worden aangevraagd (naargelang klinisch beeld)?
 - Eerste lijn
 - Tweede lijn
 - Derde lijn

Primaire immuundeficiënties

- Inleiding
 - Primaire immuundeficiëntie
 - Huidige teststrategie
 - Vraagstelling
- **Classificatie en epidemiologie PID**
- Patiënt selectie
- Test protocols
- To do

Classificatie van PID

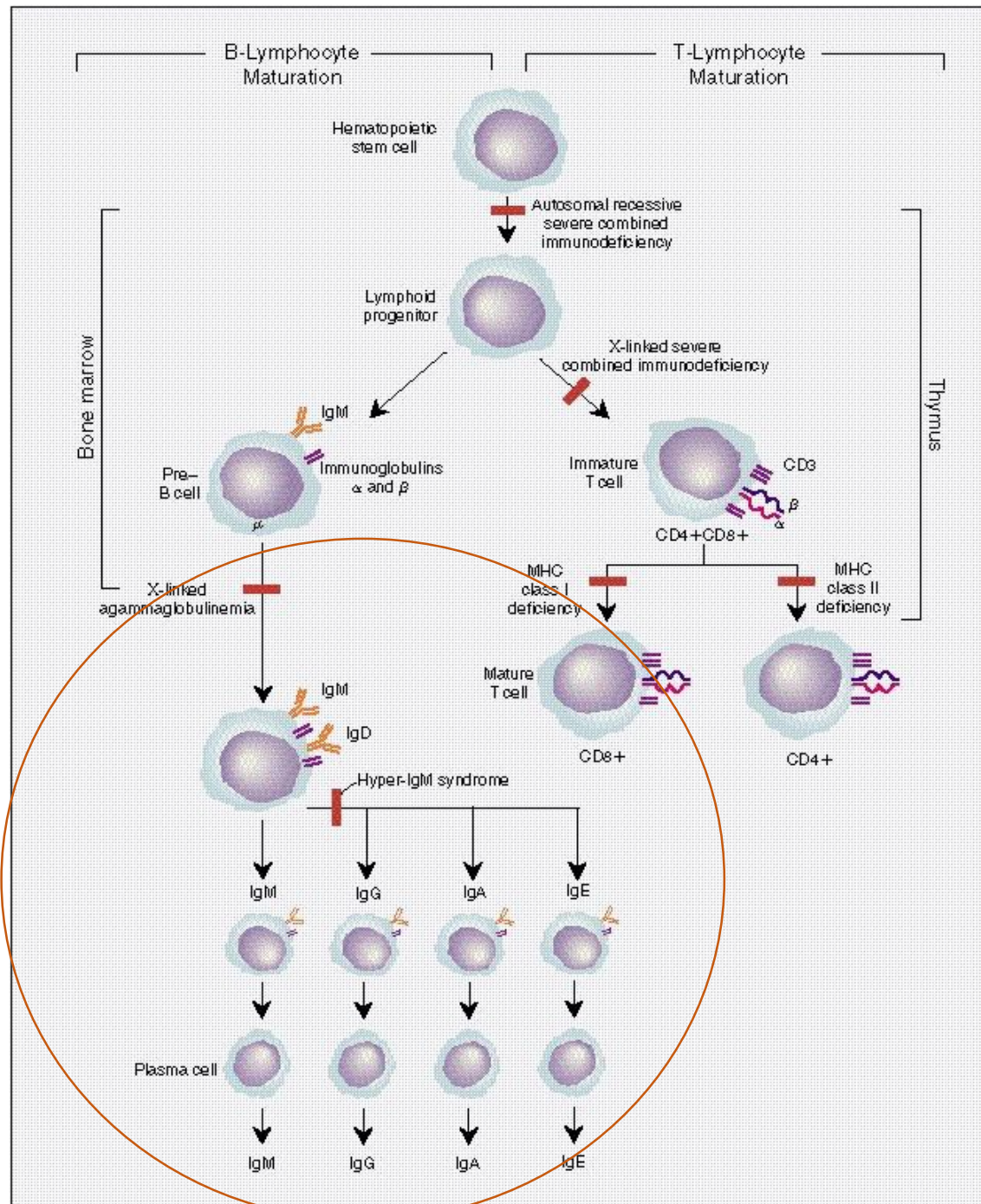
- Prevalentie: 1/20.000 – 1/1200
- 404 verschillende ziektes, 430 genetische mutaties
- Mild tot levensbedreigend
- Consanguïniteit: meer bij bepaalde bevolkingsgroepen



Figuur uit: Sullivan KE. Stiehm's Immune Deficiencies 2020

1. Antilichaam deficiënties

- Meest voorkomende PID
- Infecties met **omkapselde bacteriën** (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*)
 - Recidiverende sinusitis, otitis, respiratoire infecties
 - Bronchiectasieën
- Chronische diarree (rotavirus infecties, *Giardia*, *Campylobacter*, ...)
- Invasieve infecties met *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Mycoplasma* ook mogelijk
- Ontstaat na het verdwijnen van maternale antistoffen



Figuur uit: Rosen FS et al. N Engl J Med 1995; 333:431-440

1. Antilichaam deficiënties

- Agammaglobulinemie
 - zeer lage IgG, IgA, IgM
 - geen B-cellen aantoonbaar
- Common variable immune deficiency (CVID)
 - IgG en IgA en/of IgM verlaagd
 - > 6 jaar
- Selectieve IgA deficiëntie
- Hyper IgM:
 - IgG en IgA sterk verlaagd met normaal/verhoogd IgM
- Specifieke antilichaam deficiëntie
- Transient hypogammaglobulinemia of infancy
 - Tussen 5 en 24 maanden (leeftijd)
 - Vooral IgG en IgA
 - Geassocieerd met recurrenente infecties
 - Zelf-limiterend

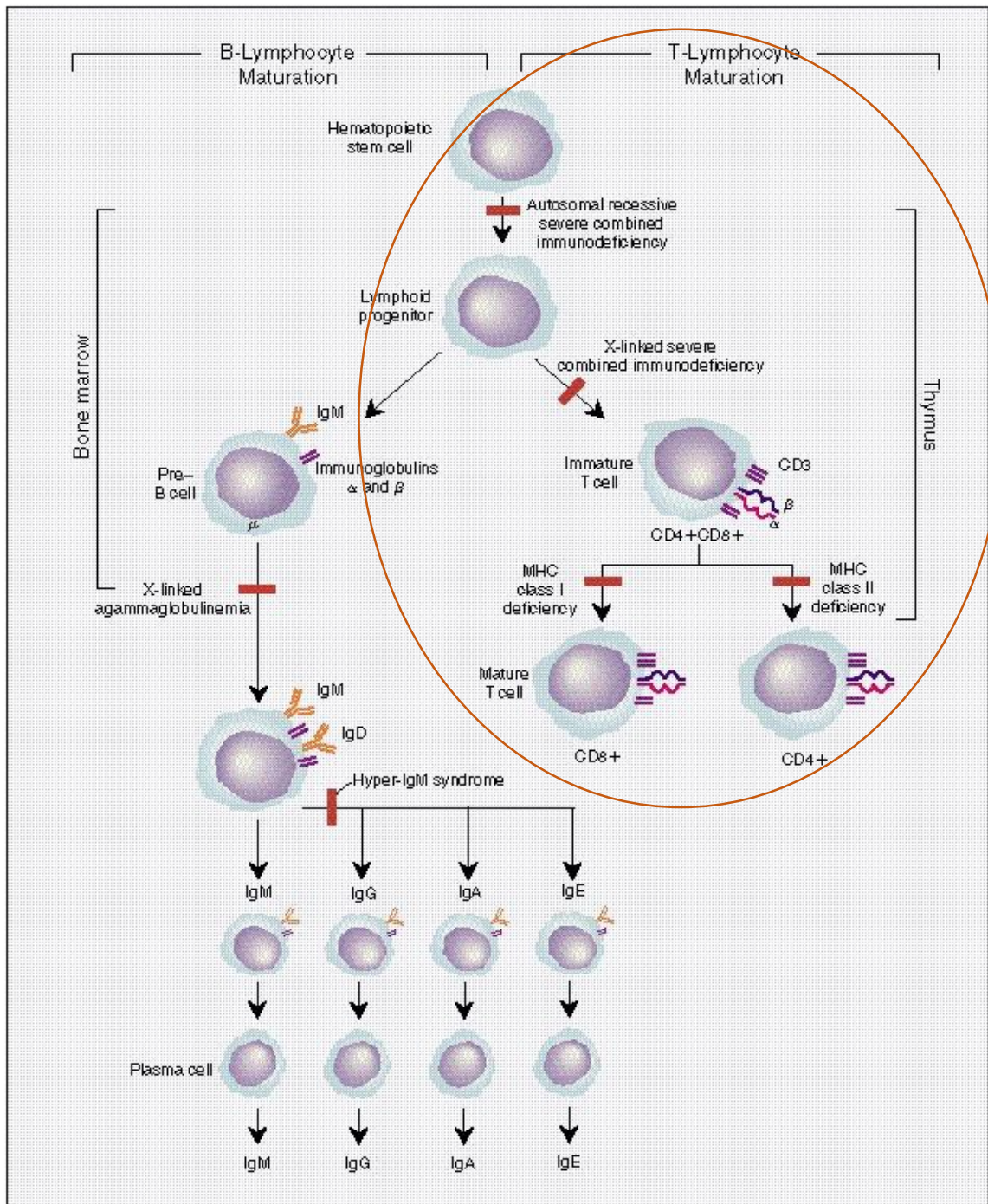
2. Gecombineerde humorale/cellulaire immuundeficiëntie

- Zowel T-cellen als B-cellen aangetast
- Opportunistische infecties: ongewone pathogenen
- Failure to thrive
- Chronische diarree
- Recurrente infecties met virussen of schimmels



Source: Richard P. Usatine, Mindy Ann Smith, Heidi S. Chumley, Camille Sabella, E.J. Mayeaux, Jr., Elumalai Appachi: *The Color Atlas of Pediatrics*





Figuur uit: Rosen FS et al. N Engl J Med 1995; 333:431-440

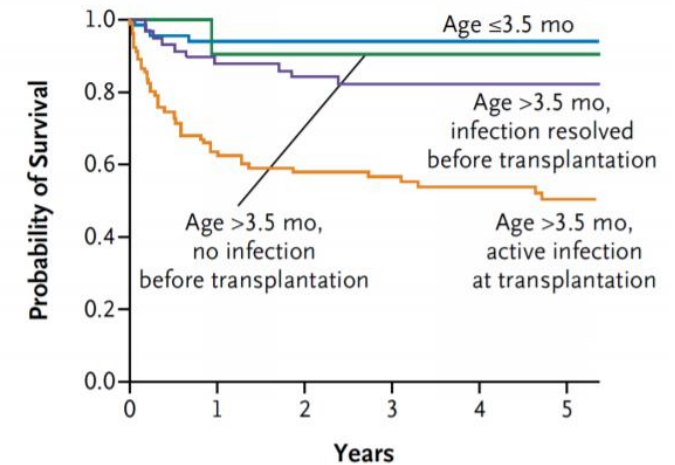
2. Gecombineerde humorale/cellulaire immuundeficiëntie

- **SCID:**

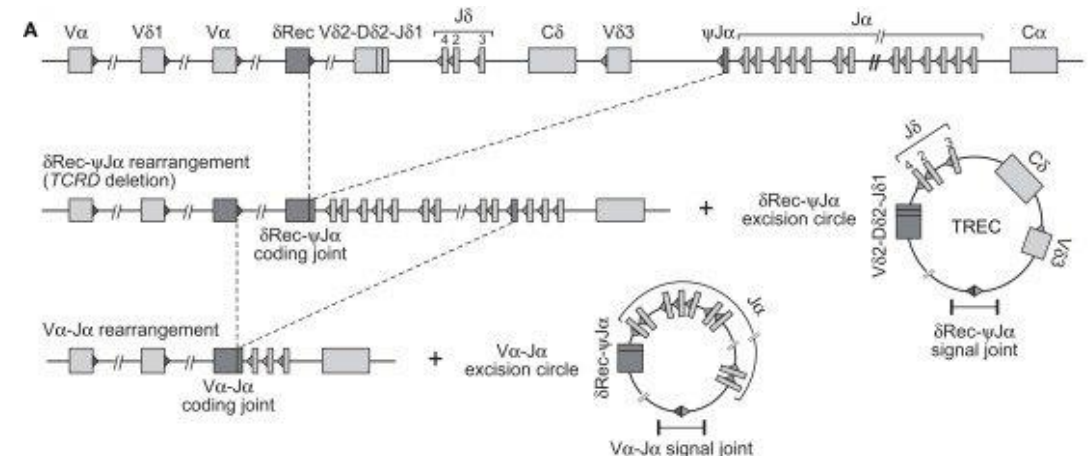
- 1/58.000 geboortes
- Verschillende genetische mutaties beschreven
- **Neonatale screening: TREC**

- Mildere vormen

D Age at Transplantation and Infection Status






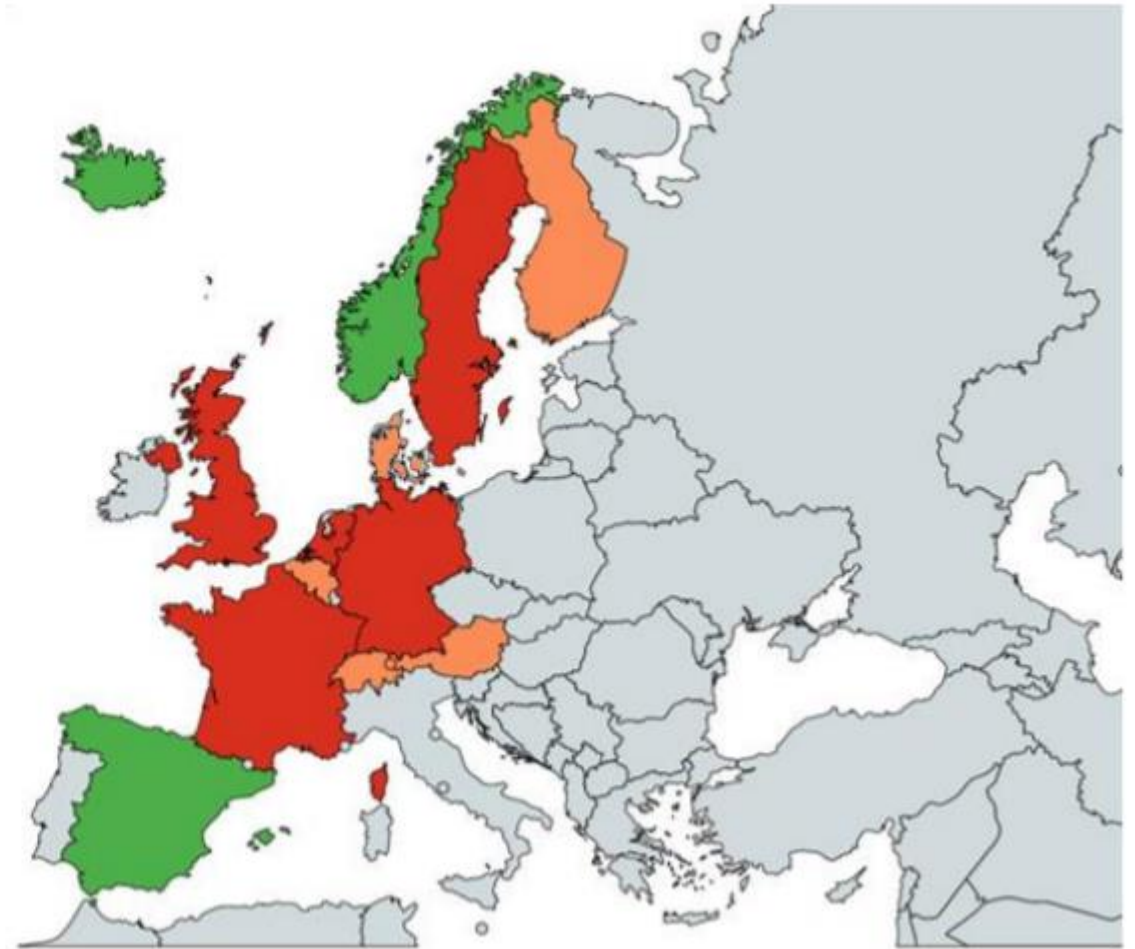
Figuur uit: Pai SY et al. NEJM 2014; 371:434-446



Figuur uit: Van Zelm M et al. Front Immunol 2011; 2(12)

SCID-screening in Europa

-  SCID-screening geïmplementeerd
-  SCID-screening pilots uitgevoerd
-  SCID-screening pilots gepland



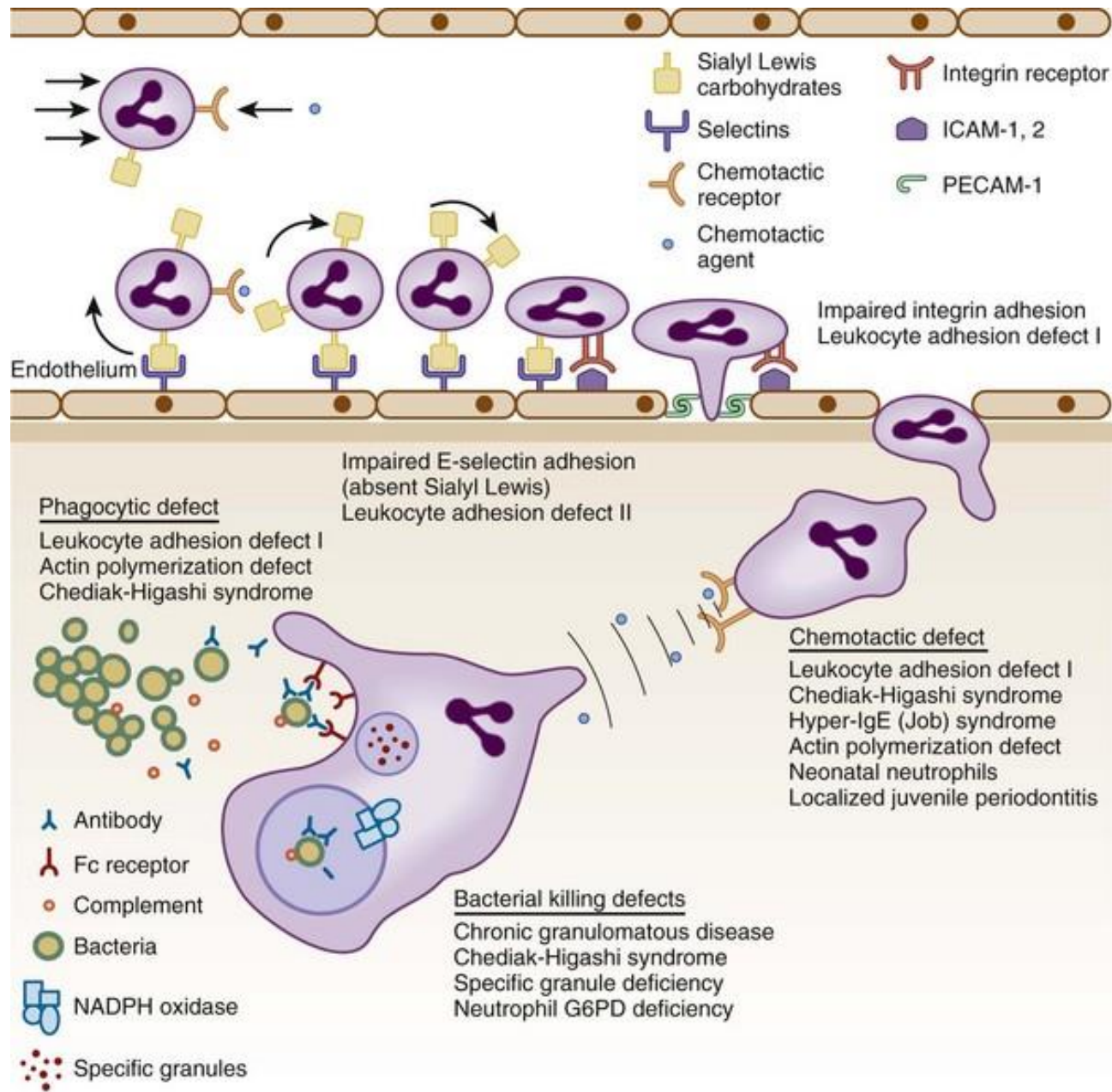
Figuur uit: presentatie Dr. Mirjam van der Burg & Drs. Maartje Blom
PNS congres 17 April 2018

3. Fagocyttaire deficiëntie

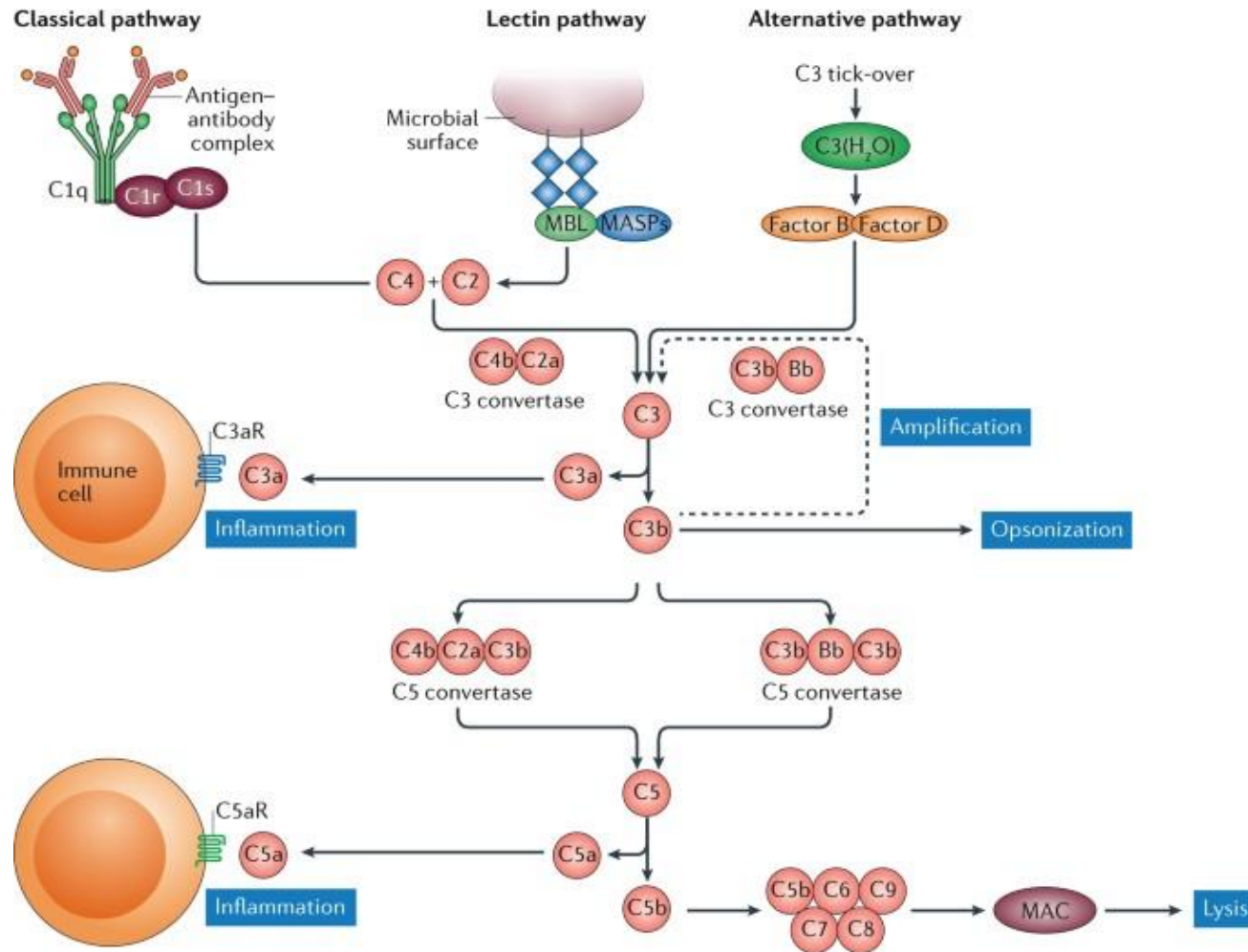
- Recidiverende bacteriële of fungale infecties
- Diepe huid-, bot-, lever- en longinfecties (abcessen)
- Granulomen
- Periodontitis
- *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Nocardia*, *Salmonella*, ...
- Vertraagde navelstrengloslating (> 2 weken) met omphalitis (zonder pus)

3. Fagocyttaire deficiëntie

- Kwantitatief defect (neutropenie)
 - Beenmergplasie
 - Shwachman-Diamond
 - Kostmann
- Functioneel defect
 - Doden van bacteriën
 - Chronische granulomateuze ziekte (CGD): defect in aanmaak zuurstofradicalen
 - Vooral infecties met catalase-positieve organismen!
 - Chemotaxis en fagocytose:
 - Leukocyt adhesie deficiëntie (LAD)
 - Chediak-Higashi



4. Complement deficiëntie



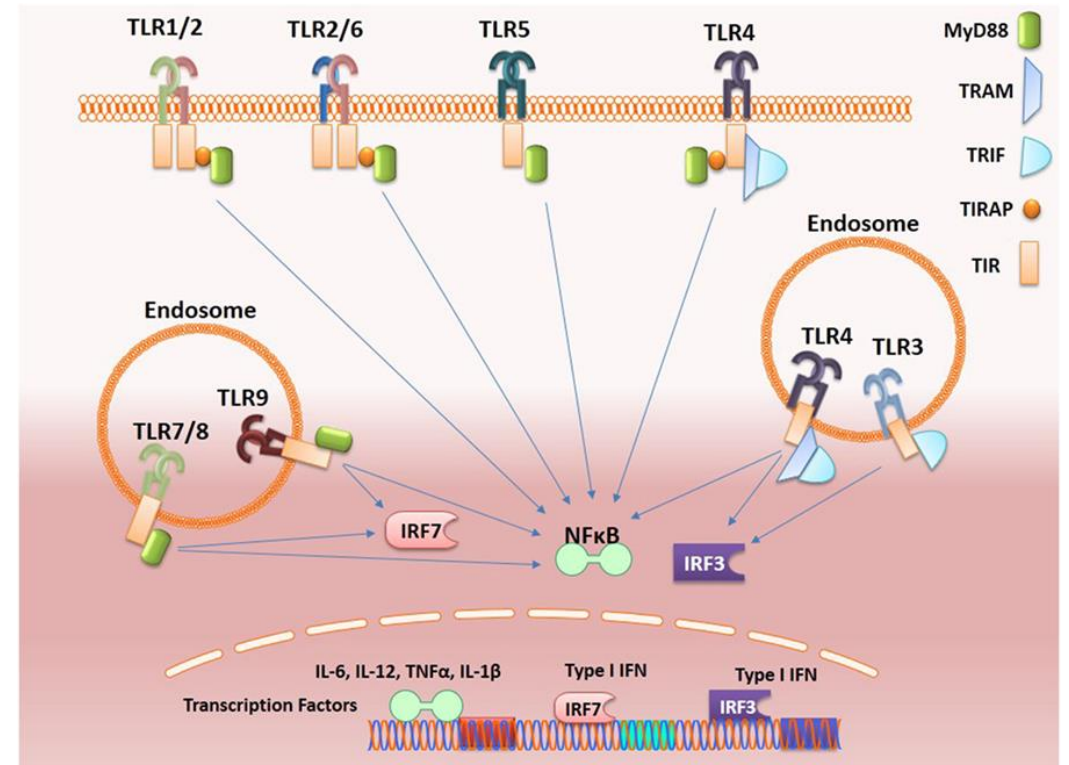
Figuur uit: Trouw, L., Pickering, M. & Blom, A. Nat Rev Rheumatol 2017;13: 538–547

4. Complement deficiëntie

- Klassieke pathway:
 - C1, C2, C4
 - Klinisch \approx antilichaam deficiëntie
 - Geassocieerd met **systemische lupus erythematosus**
- Alternatieve pathway:
 - Factor I, Factor H, factor D
 - Pyogene infecties
 - Recidiverende ernstige ***Neisseria* infecties**
- Common pathway:
 - C5 tot C9, MAC
 - Recidiverende ***Neisseria* infecties**
- C3: zeldzaam
 - Recidiverende sinopulmonaire infecties – omkapselde bacteriën
 - Pyogene infecties (Gram-negatief)
 - Glomerulonefritis

5. Aangeboren immuniteit deficiëntie

- Toll-like receptor deficiënties
 - Extracellulair: bacterieel
 - Intracellulair: viraal (HSV)
- Interleukine pathways:
 - IL-12 & IFN- γ : atypische mycobacteriën, *Salmonella*
 - IL-17: *Candida*
 - IL-1 (IRAK): *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*



Figuur uit: Zakeri A and Russo M. Front. Immunol. 2018;9:1027

Andere categoriën

- Syndromale immuundeficiënties
- Immuundysregulatie stoornissen:
hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH),
auto-immuunstoornissen
- Auto-inflammatoire aandoeningen

Meestal andere medische
problematiek op voorgrond

Overlap!
Exacte categorie niet altijd
eenduidig

Primaire immuundeficiënties

- Inleiding
 - Primaire immuundeficiëntie
 - Huidige teststrategie
 - Vraagstelling
- Classificatie en epidemiologie PID
- **Patiënt selectie**
- Test protocols
- To do

Jeffrey Modell Foundation warning signs

- Expert opinion
- Retrospective evaluations: poor diagnostic performance¹⁻³
 - Sensitivity 62 – 64%
 - Specificity:
 - 1 alarm symptom: 23%
 - 2 alarm symptoms: 48-56%

1. Bjelac JA et al. J Clin Immunol. 2019;39(1):90–8.

2. Macginnitie A et al. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22(7):671–5.

3. Arkwright PD, Gennery AR. Ann NY Acad Sci. 2011;1238(1):7–14.

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency Disorder

If you or someone you know is affected by two or more of the following warning signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.



1 Four or more new ear infections within 1 year.



2 Two or more serious sinus infections within 1 year.



3 Two or more months on antibiotics with little effect.



4 Two or more pneumonias within 1 year.



5 Failure of an infant to gain weight or grow normally.



6 Recurrent, deep skin or organ abscesses.



7 Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin.



8 Need for intravenous antibiotics to clear infections.



9 Two or more deep-seated infections including septicemia.



10 A family history of PID.

Primary Immunodeficiencies (PIDs) are more common than you think. Often, they come in the disguise of other common illnesses, from minor infections to serious cases of pneumonia. For this reason, the PID Community recommends that all patients affected by two or more of the 10 Warning Signs should be tested for an underlying PID.



These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board.

Sterkste voorspellers voor diagnose

	Subbarayan et al, 2011	Bjelac et al, 2019	Galal et al, 2019	MacGinnity et al, 2011	Bahrami et al, 2020
Number of PID cases	430	115	26	32	21
Number of controls	133	2161	24	109	179
Most common PID diagnosis	SCID	DiGeorge syndrome	SCID	Transient hypogammaglobulinemia of infancy	IgA deficiency
Family history of PID	18 p < 0.01	-	-	NS *	-
(Recurrent) pneumonia	NS	2.9 p < 0.001	5.5 p < 0.01	NS *	NS
Failure to thrive	9 p < 0.01	2.1 p < 0.001	-	NS *	-
Need for IV antibiotics	NS	2.1 p < 0.001	-	NS *	-
Serious bacterial infections	NS	4.8 p < 0.001	-	NS *	-
Recurrent otitis media	0.5 p < 0.01	1.5 p < 0.001	-	NS *	NS
Recurrent sinusitis	0.3 p < 0.01	-	-	NS *	NS
Fungal infections	-	-	6.8 p < 0.01	-	-
> 2 months of oral antibiotics with little effect	14 p < 0.01	-	-	-	-

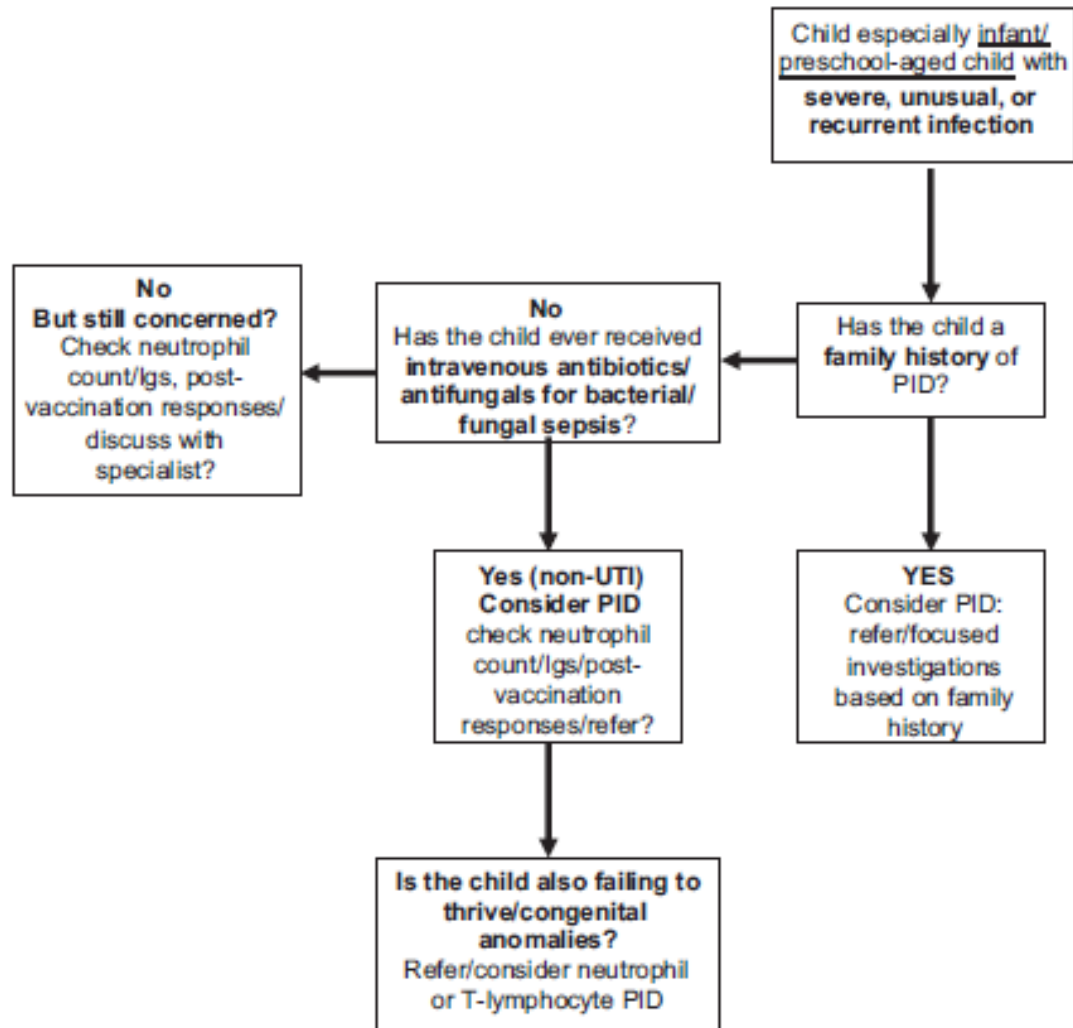


FIGURE 2

A simple schema for identifying primary immunodeficiency diseases in children with severe, unusual, or recurrent infections. Note that this flow diagram is not all-inclusive; if a clinician has concerns, he or she should refer the patient to a specialist in pediatric immunology. IgS indicates immunoglobulins; UTI, urinary tract infection.

Subbarayan A et al. Pediatrics 2011;127:810-816

	Subbarayan et al, 2011 (21)	Bjelac et al, 2019 (7)	Galal et al, 2019 (23)	MacGinnity et al, 2011 (8)	Bahrami et al, 2020 (22)
Associations with other features					
Auto-immunity	-	3.2 p = 0.0012	-	-	-
Atopy or allergy	-	0.3 p < 0.01		4.65 p = 0.011	5.03 p = 0.03
Lymphopenia	-	-	15 p < 0.01	-	-
Parental consanguinity	-	-	Is said to be associated in the study but no exact figures were given	-	2.68 p = 0.02
Vaccine adverse effects	-	-	-	-	9.31 p = 0.03

Alarmsymptomen: bijkomend

Table 1 The 12 warning signs of primary immunodeficiency (PID) in the first year of life

-
1. Severe and/or persistent fungal, viral, or bacterial infections
 2. Adverse reaction to Live vaccine specially BCG
 3. Persistent diabetes mellitus or other autoimmune and/or inflammatory manifestation
 4. Sepsis-like clinical picture without microbial isolation
 5. Extensive skin lesions
 6. Persistent diarrhea
 7. Congenital heart defects (mainly conotruncal anomalies)
 8. Delayed umbilical cord detachment (>30 days)
 9. Familial history of PID or early deaths caused by infection
 10. Persistent lymphocytopenia $2,500 \text{ cells/mm}^3$ or other cytopenia, or leukocytosis without infection
 11. Hypocalcemia with or without seizures
 12. Absence of thymic shadow at X-Ray
-

Recidiverende infecties: altijd immuundeficiëntie?

- 50%: geen oorzaak
 - Normaal kind heeft **gemiddeld** 4-8 respiratoire infecties per jaar¹
 - Vooral virale infecties
 - Normale groei, normale ontwikkeling
 - Cave “Munchausen by proxy”
- 30%: atopie
 - Chronische allergische rhinitis
 - Hoest, wheezing
 - Hebben vaker recidiverende/ernstige BLWI²
 - Atopie kan voorkomen samen met immuundeficiëntie!

1. Grüber C et al. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19:505
2. Woroniecka M, Ballow M. Pediatr Clin North Am. 2000;47:1211–24.

Recidiverende infecties: altijd immuundeficiëntie?

- 10%: andere chronische ziekte
 - Mucoviscidose
 - Congenitale hartziekte
 - Reflux
 - Anatomisch defect
 - Coeliakie
 - Sikkkelcelanemie

- **10%: immuundeficiëntie**

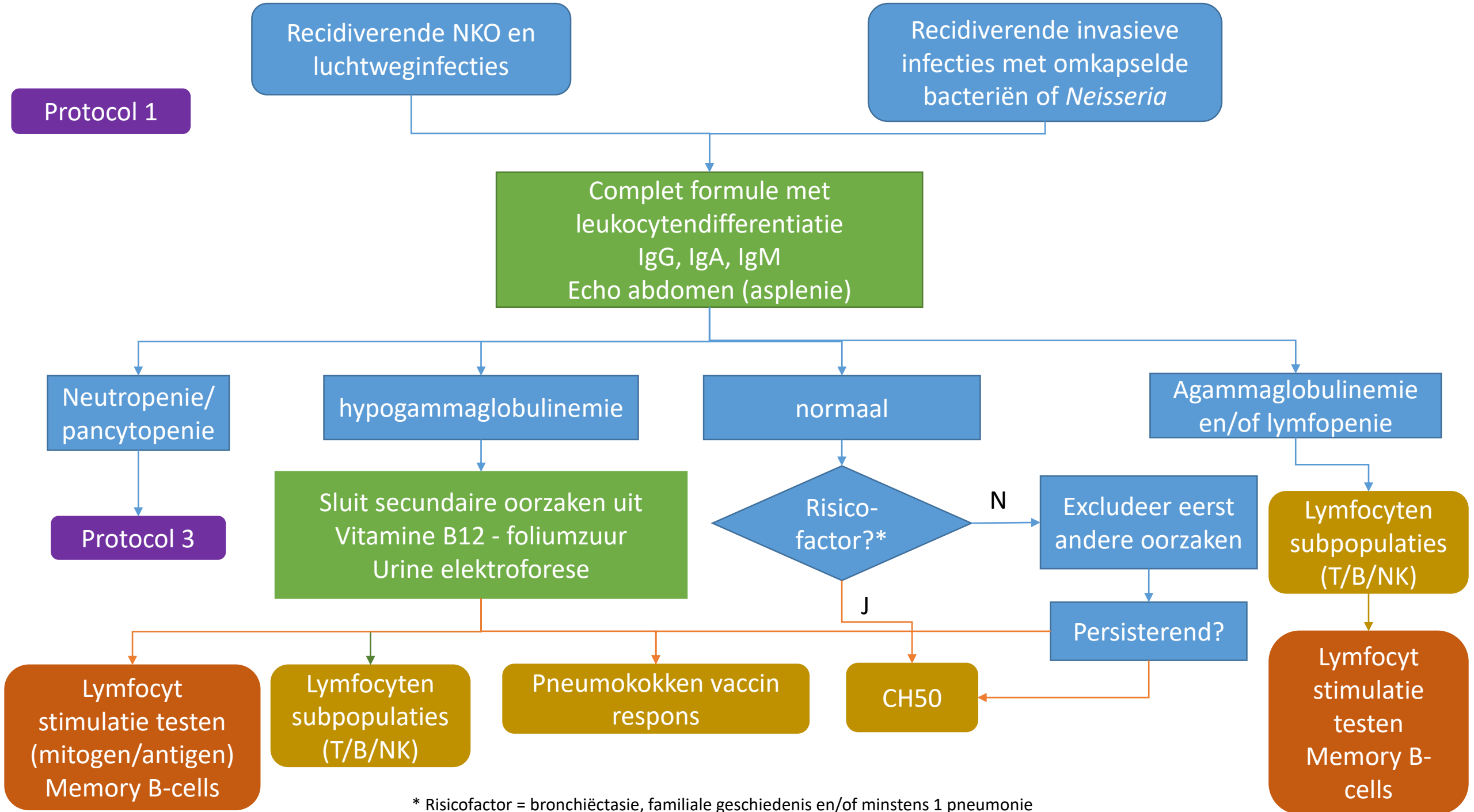
Immuundeficiëntie kan voorkomen samen met andere chronische ziekte!

Primaire immuundeficiënties

- Inleiding
 - Primaire immuundeficiëntie
 - Huidige teststrategie
 - Vraagstelling
- Classificatie en epidemiologie PID
- Patiënt selectie
- **Test protocols**
- To do

Symptoom-gedreven testpanels

- De Vries et al, 2011 (European Society for Immunodeficiency)
- Tavakol et al, 2019
- Uptodate
- Stiehm's Immune Deficiencies, 2nd edition, 2020
- Diagnostic & Clinical Care Guideline of the Immune Deficiency Foundation



Protocol 1

Recidiverende NKO en
luchtweginfecties

Recidiverende invasieve
infecties met omkapselde
bacteriën of *Neisseria*

Complet formule met
leukocytendifferentie
IgG, IgA, IgM
Echo abdomen (asplenie)

Neutropenie/
pancytopenie

hypogammaglobulinemie

normaal

Agammaglobulinemie
en/of lymphopenie

Protocol 3

Sluit secundaire oorzaken uit
Vitamine B12 - foliumzuur
Urine elektroforese

Risiko-
factor?*

Exclueer eerst
andere oorzaken

Lymfocyten
subpopulaties
(T/B/NK)

Persisterend?

Lymfocyt
stimulatie testen
(mitogen/antigen)
Memory B-cells

Lymfocyten
subpopulaties
(T/B/NK)

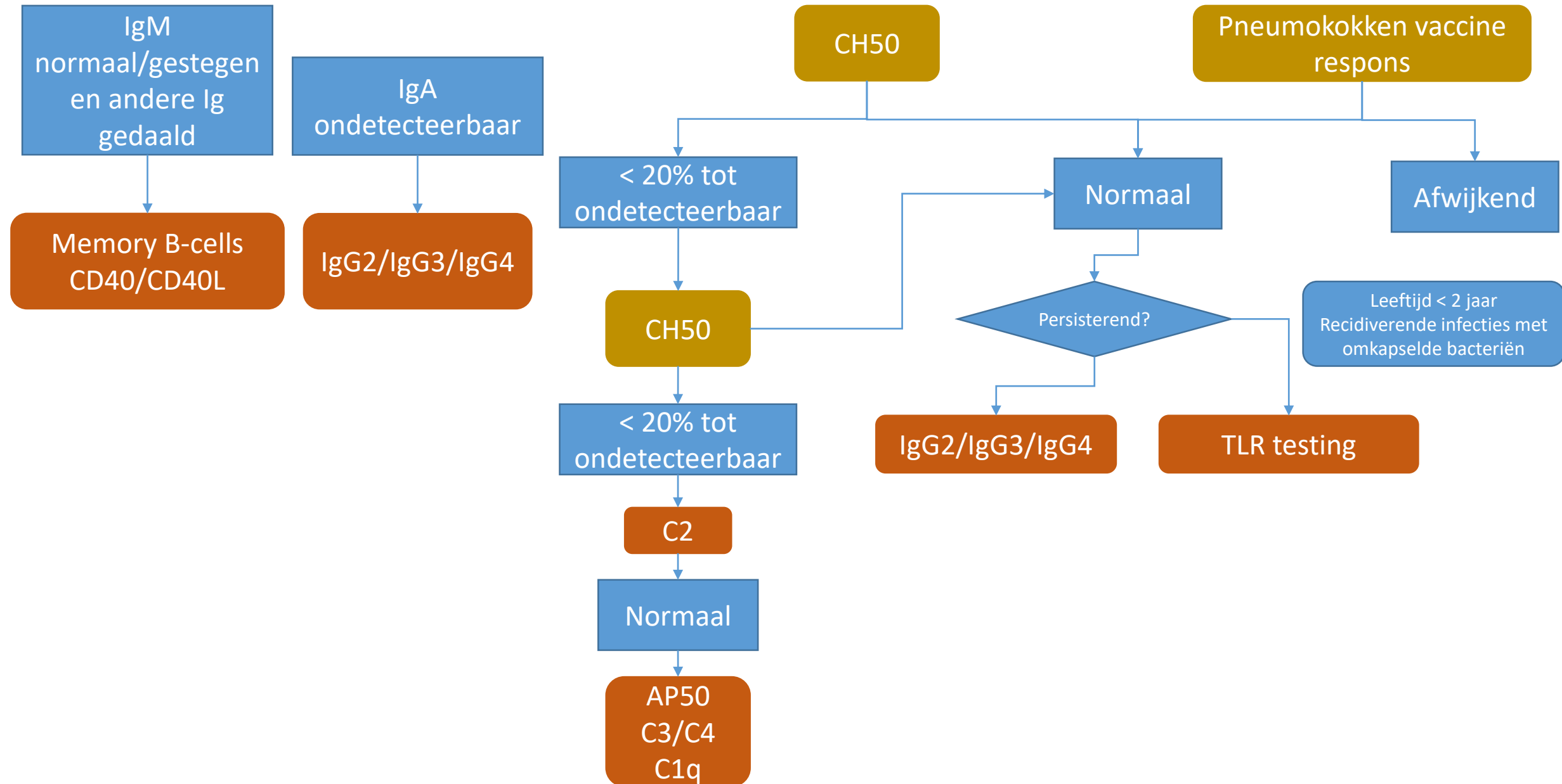
Pneumokokken vaccin
respons

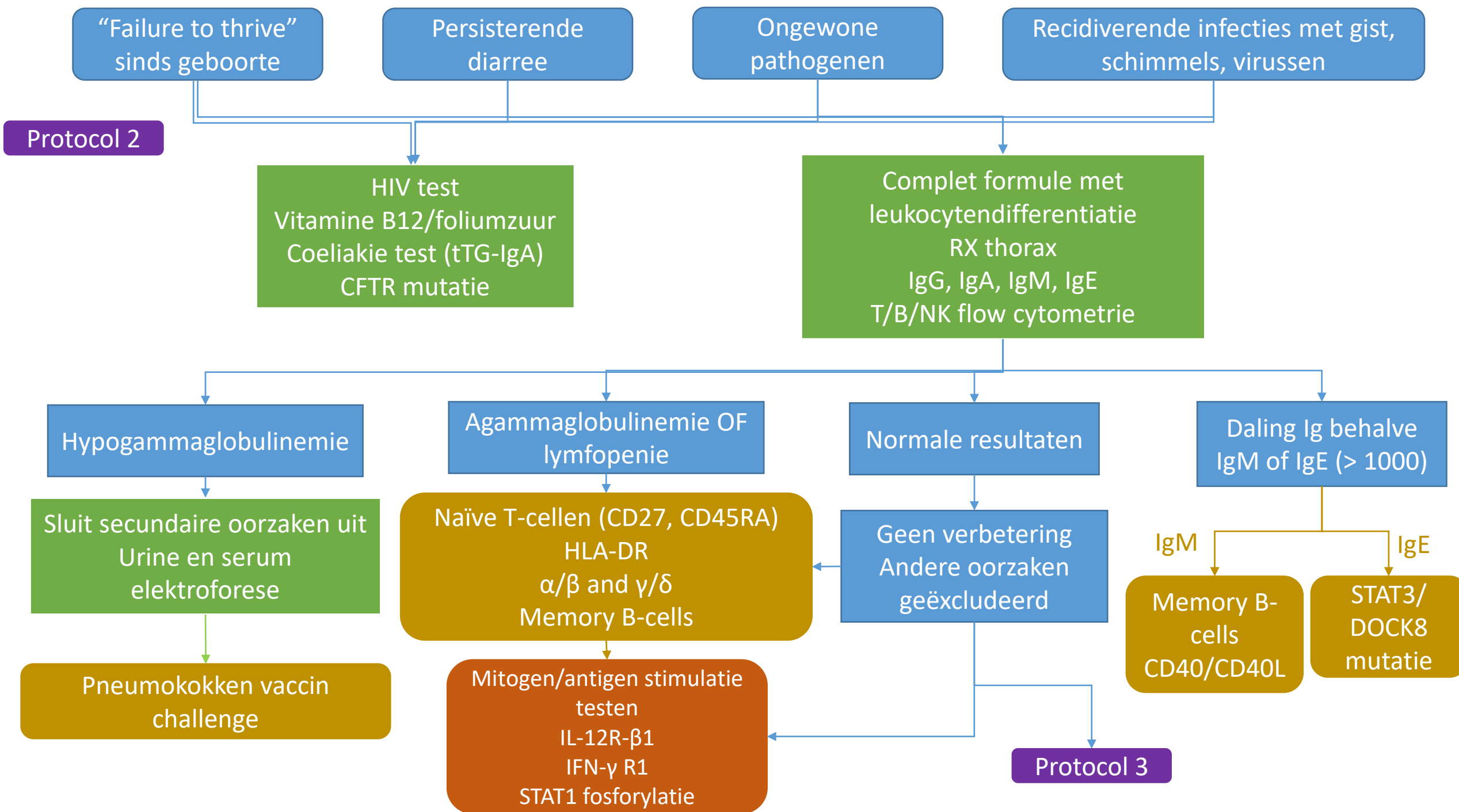
CH50

Lymfocyt
stimulatie
testen
Memory B-
cells

* Risicofactor = bronchiëctasie, familiale geschiedenis en/of minstens 1 pneumonie

Protocol 1





Recidiverende
gist/schimmel infecties

Recidiverende
pyogene infecties /
slechte wondheling

Protocol 3

Compleet formule en
leukocytendifferentiatie
Bloeditstrijkje
Herhaal indien cyclisch koortspatroon
(3x per week voor 3-6 weken)

neutropenie

pancytopenie

neutrofilie

normaal

Sluit secundaire oorzaken
uit!!

ANA, C3/C4, RF, ANCA, IgG,
IgA, IgM, Vit B12,
foliumzuur, copper,
ceruloplasmin

Normaal?

Beenmerganalyse

T/B/NK flow
cytometrie

Leeftijd < 2 jaar
Recidiverende infecties met
omkapselde bacteriën

CD11b/CD18

TLR test

IgE

Fagocyt functie
(DHR oxidatie)

Normaal?

Protocol 1

Recidiverende infecties met dezelfde pathogeen

Protocol 4

Chronic mucocutaneous Candida

Protocol 2
+
STAT 1 phosphorylation

Atypical mycobacteria
and/or *Salmonella*

Protocol 2
+
IL12-R- β 1
IFN- γ R1
STAT 1 phosphorylation

Neisseria infections

Protocol 1
+
AP50 & CH50

HSV encephalitis in
child < 6 months

Protocol 2
+
TLR test

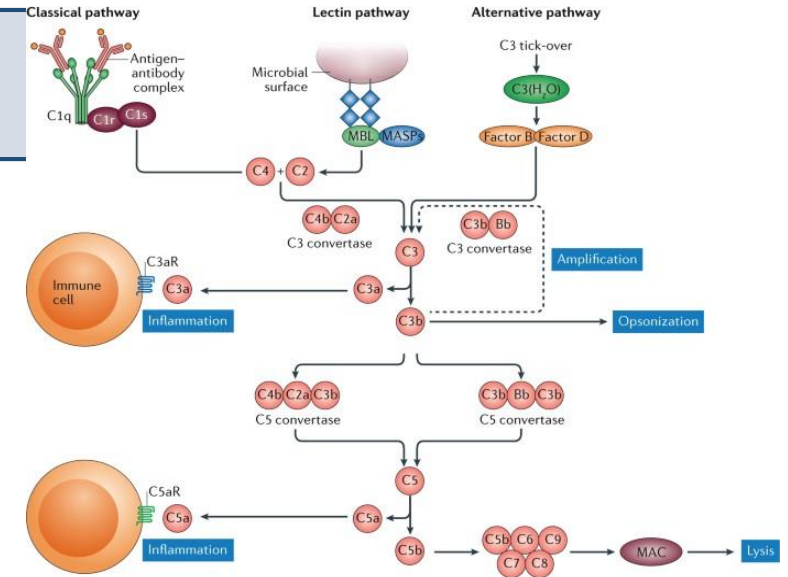
S. aureus, *P. aeruginosa*,
Nocardia, *S. marcescens*

Protocol 3

IgG subklassen

- IgG2 en IgA deficiëntie komt veel samen voor (voorbode van CVID?)
- IgG3 deficiëntie: vaak samen met andere subklasse deficiëntie
- Meest voorkomend is IgG2 of IgG4 deficiëntie
 - Geïsoleerde IgG4 deficiëntie heeft beperkte klinische implicaties
- Klinisch belang?
 - Indien booster responses normaal: meestal secundair
 - Te bepalen bij IgA deficiëntie

Complement testen



- CH50 en AP50: hemolytische assays
 - Beide normaal: complement deficiëntie onwaarschijnlijk

- Enkel CH50 gedaald



Deficiëntie klassieke route
(C1,C2,C4) - SLE

- Enkel AP50 gedaald



Deficiëntie alternatieve route
(factor B, factor D, properdine)

- Beide assays gedaald



Deficiëntie gemeenschappelijke
factoren (C3 tot C9)

Functionele antilichaam respons

- Humorale immuunrespons (B-cellen)
- Respons op polysacchariden antigenen (pneumokokken vaccin)
 - Vooral belangrijk: respons op serotypes die niet in het Prevenar13 vaccin zitten!
 - Gepaarde stalen (voor en na vaccinatie)
 - Twee- tot viervoudige stijging van antistoftiters of absolute stijging > 1.3 mg/L
 - Alternatief: vaccin tegen *Salmonella* Typhi¹

Verdere immuuntypering lymfocyten

- Naïeve helper T-cellen
- HLA-DR
- α/β en γ/δ binnen T cel populaties
- CD40/ CD40L
- Memory B-cellen

- Overleg met immunoloog!

Lymfocyt stimulatie testen

- Mitogeen stimulatie
 - Stimulatie T-cellen met plant mitogenen zoals PHA, PWM, ConA
 - Aspecifieke stimulatie
- Antigeen stimulatie
 - T-cel functie test door stimulatie met antigenen zoals tetanus, Candida
 - Langere incubatie nodig
 - Minder sterke respons
- Overleg met immunoloog!

Respiratory burst assay

Adhesie

- Neutrofielen functie
- Respiratory burst/oxidatieve burst assay:
 - Neutrofiel stimulatie
 - Detectie functie NADPH complex:
 - Nitroblue tetrazolium
 - Dihydrorhodamine (DHR) 123: wordt geoxideerd door H_2O_2 naar rhodamine 123 = fluorescent
- CD18/CD11b (integrines) flow cytometrie: afwezig bij LAD1
- Overleg met immunoloog!

Primaire immuundeficiënties

- Inleiding
 - Primaire immuundeficiëntie
 - Huidige teststrategie
 - Vraagstelling
- Classificatie en epidemiologie PID
- Patiënt selectie
- Test protocols
- **To do**

To do

- Overleg pediaters in Imelda
- Overleg specialisten Immunologie in referentiecentrum (UZ Leuven)
- Implementeren van gerichte aanvraagformulieren
- Evaluatie 1 jaar na implementatie

Vragen?

- Bedankt voor de aandacht!