Welke afweerstoornissen zijn er en hoe kunnen ze worden behandeld?

Stefanie Henriet, MD, PhD
Kinderarts immunoloog/infectioloog

Amalia kinderziekenhuis
Radboudumc

Inhoud

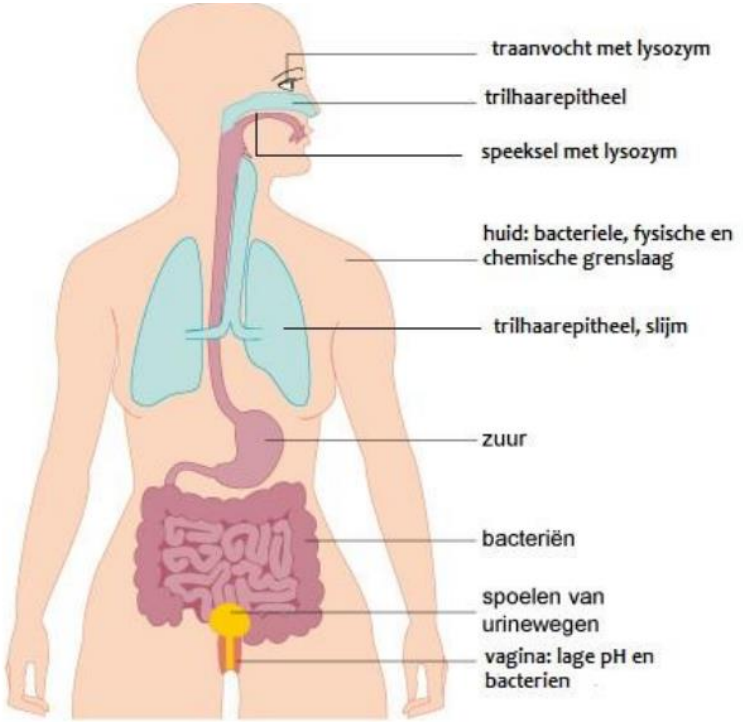
- **Wat en hoe werkt het afweersysteem?**
- **Welke soorten (humorale) afweerstoornissen bestaan er?**
- **Hoe kunnen die behandeld worden?**

Een goed afweersysteem?

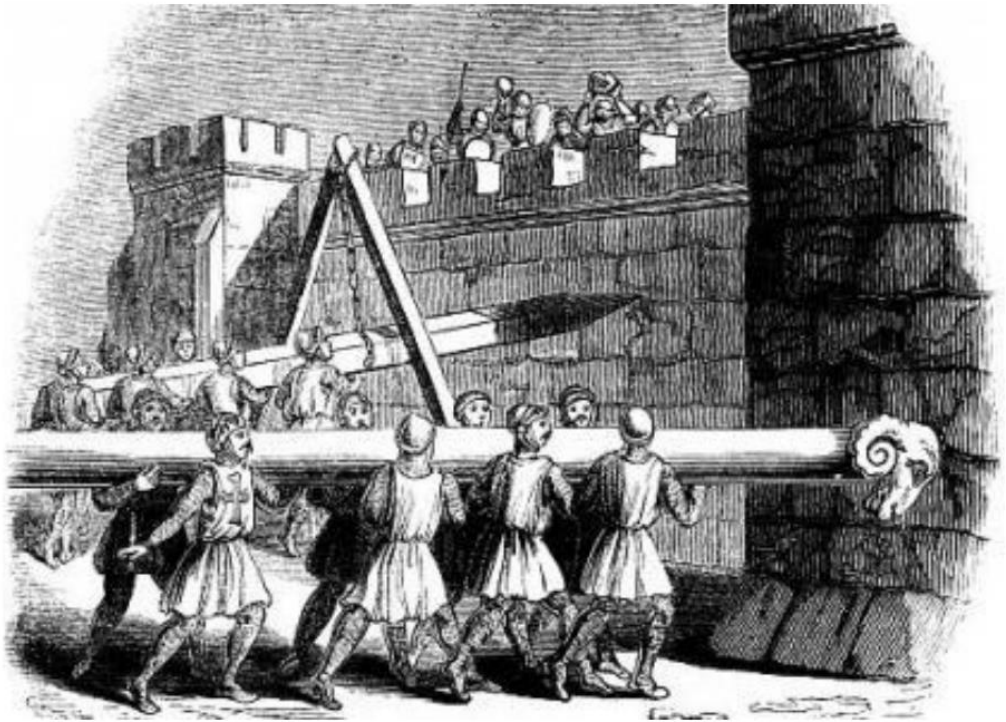
…niet één muur..

…maar allerlei muren en muurtjes

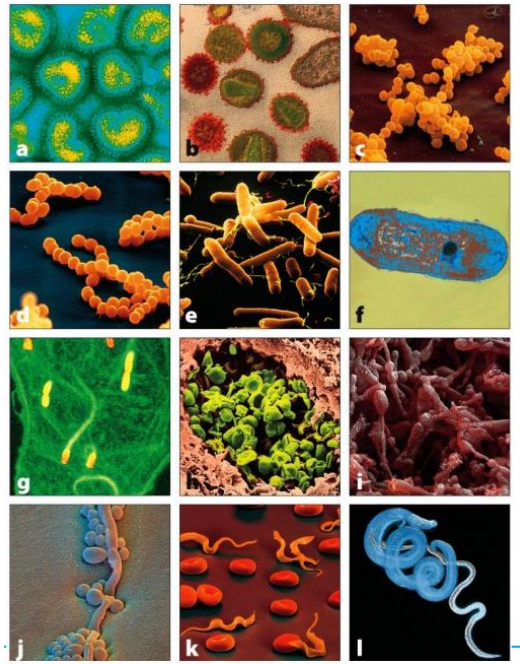
Huid
Slijmvliezen
Trilharen
Lage pH maag



Wat te doen als er een bres in de muur komt?



Welke ziekteverwekkers zijn er?



- ✓ prions
- ✓ virussen
- ✓ bacteriën
- ✓ schimmels
- ✓ gisten
- ✓ protozoën
- ✓ wormen
- ✓ insecten

2 soorten ziekteverwekkers

A. Die, aangekomen in het lichaam,
direct uitgroeien overal
'tussen (dus *buiten*) onze cellen'

Extra-cellulaire ziekteverwekkers

B. Die, aangekomen in ons lichaam
zich verstoppen in menselijke cellen
en uitgroeien '*in* onze cellen'

Intra-cellulaire ziekteverwekkers

Verschillende linies van defensie

Twee lijnen/linies van afweer

Aangeboren (vooraf bepaald)	Verworven (zich aanpassend)
Is er al bij je geboorte	Moet je ontwikkelen
Beetje “dom”	Slim, kan dingen herkennen
Onthoudt niets	**Heeft geheugen**
Snel	Langzaam

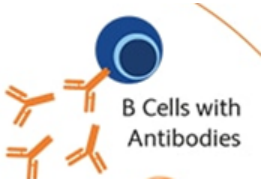
“de SNELLE jongens”

“de SLIMME jongens”

Waaruit bestaan ze?

Neutrophils

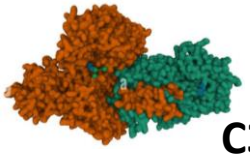
- **<u>Cellen</u>** in het bloed
  - Neutrofielen (pac-man cellen), B-cellen (antistof-fabrieken), T-cellen, NK cellen, Antigen-presenterende cellen (obers)
  - Delen, kunnen specialiseren



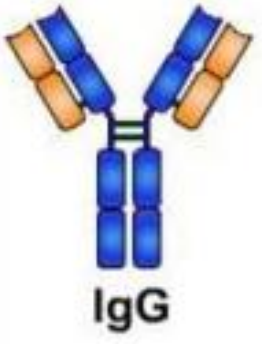
B Cells with Antibodies

T Cells

- <u>Opgeloste **stofjes**</u> in het bloed
  - vb. complement, afweerstoffen (immuunglobulines)
  - “rijping” of maturatie ondergaan



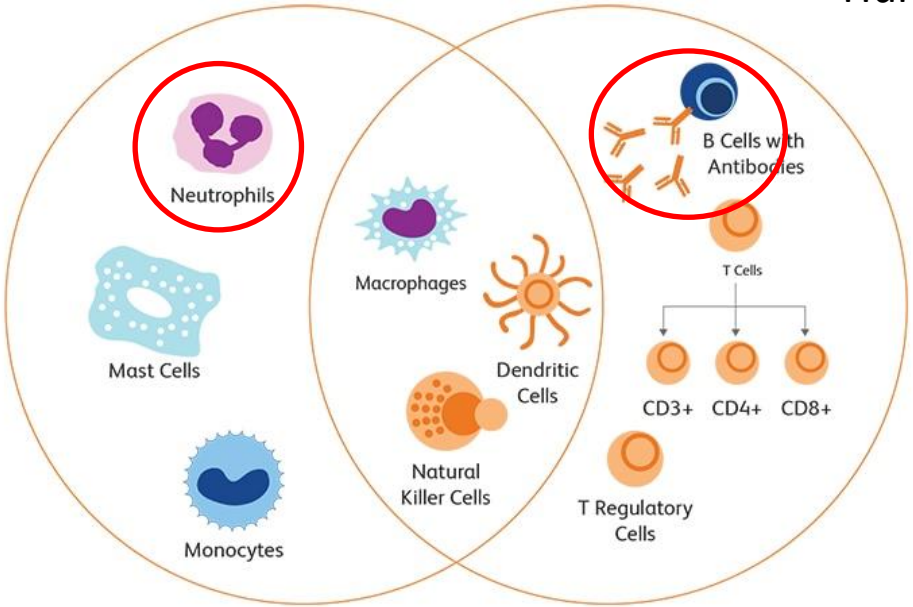
C3



IgG

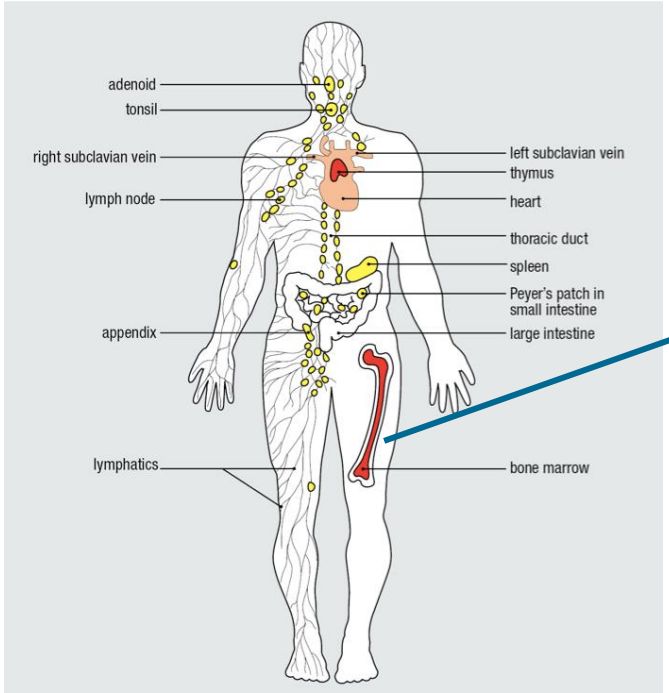
Cellen

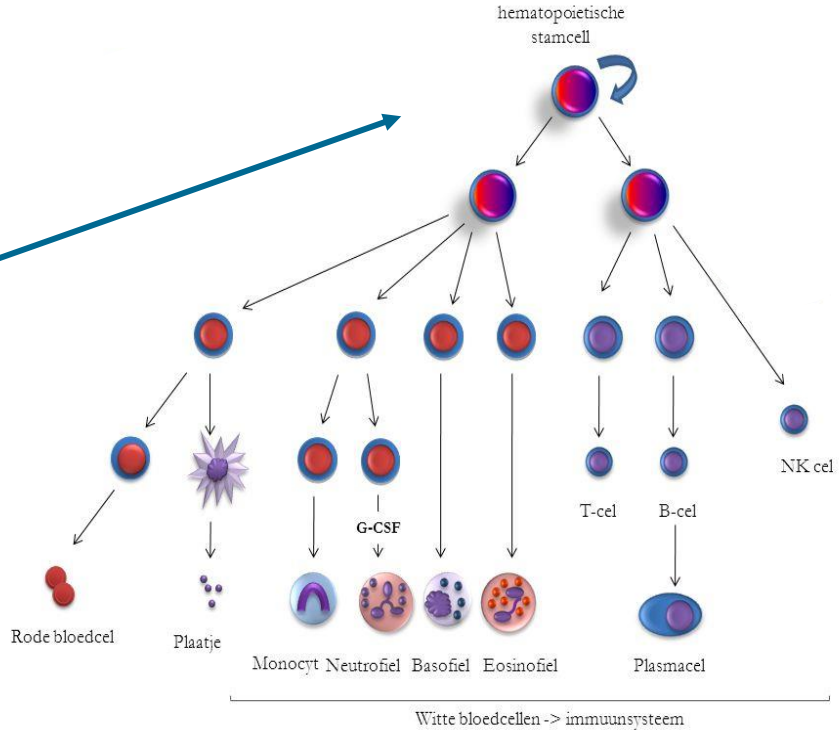
Humorale afweerstoornis



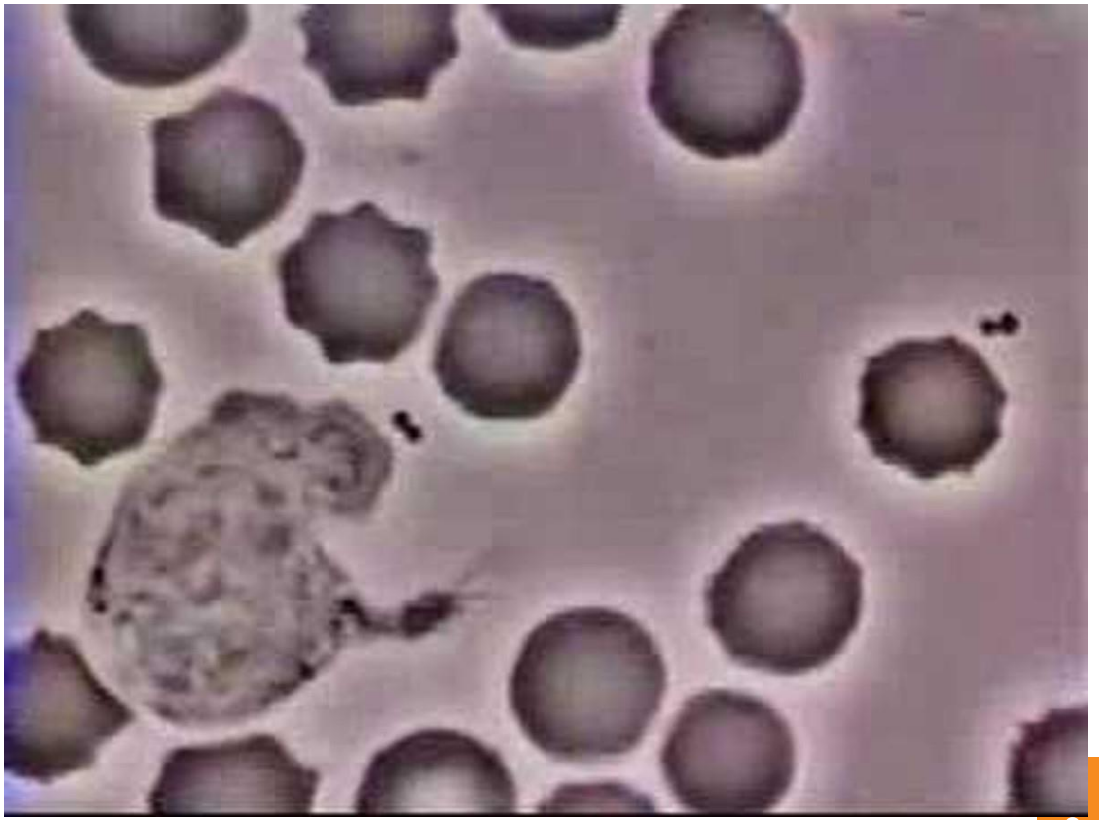
Aangeboren	Verworven

Waar komen ze vandaan?

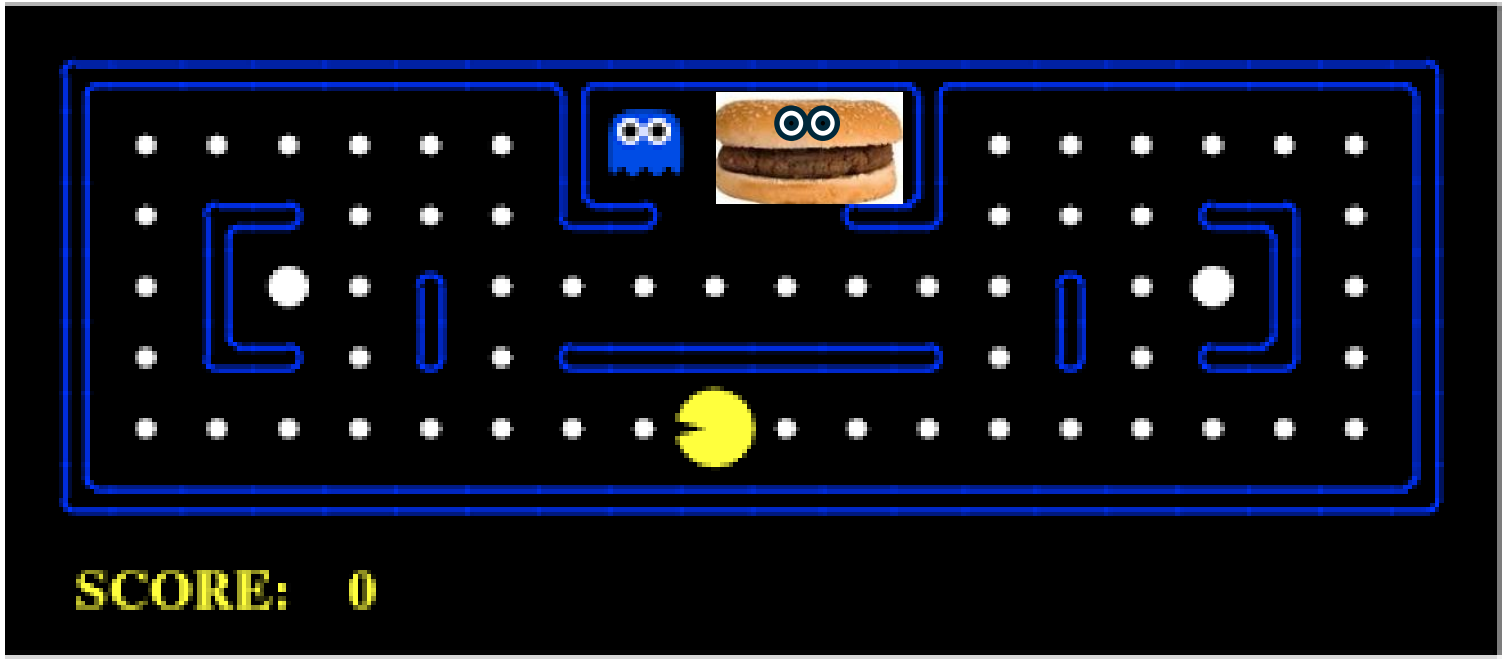


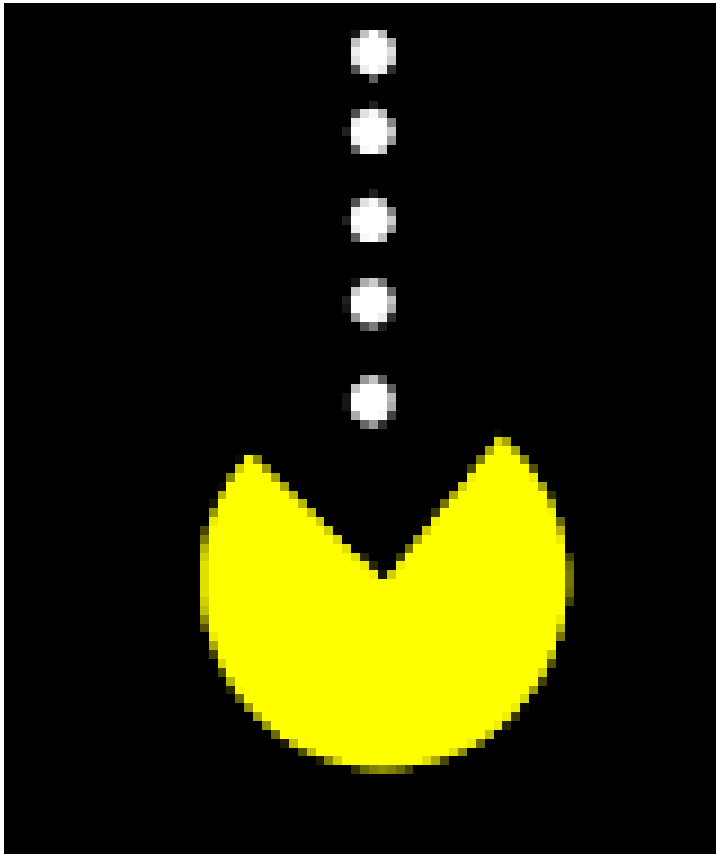


Neutrofiel / macrofaag
"de **snelle** jongens"

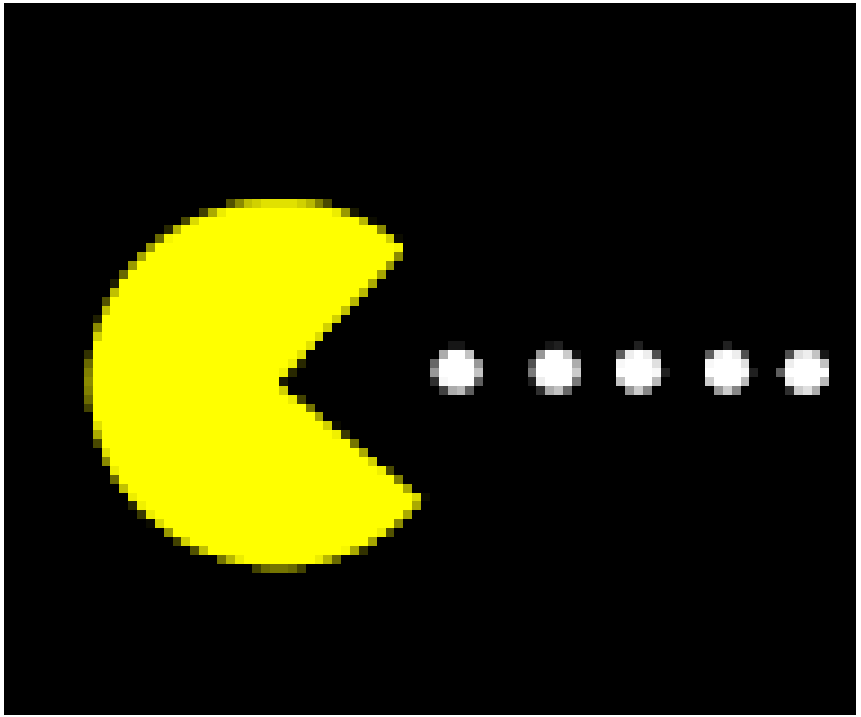


Crawling Neutrophil Chasing a Bacterium (1950!)


SCORE: 0

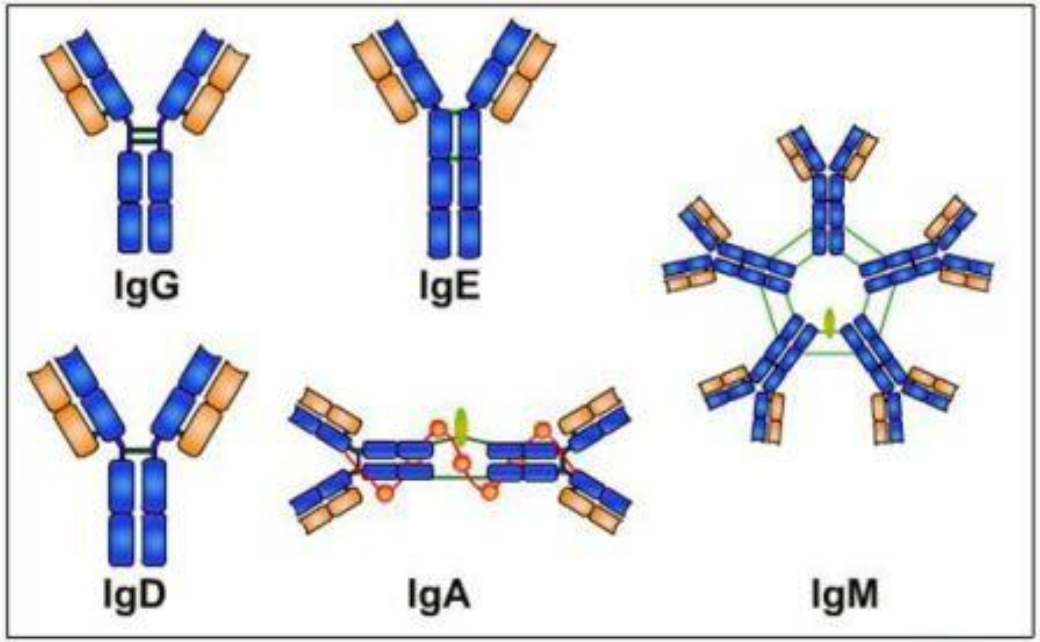


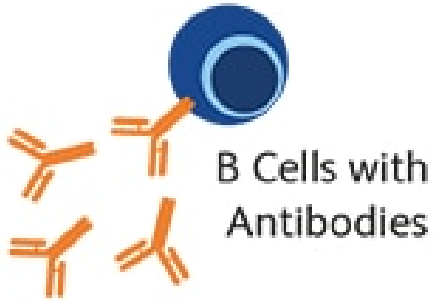
Ziekteverwekker



= antistoffen of
afweerstoffen of
immuunglobulines

Antistoffen = immunoglobuline

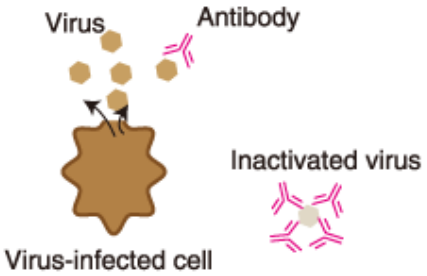




"de SLIMME jongens"

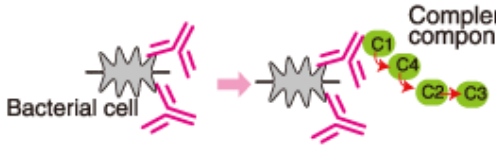
Antistoffen = immunoglobuline

Neutralization



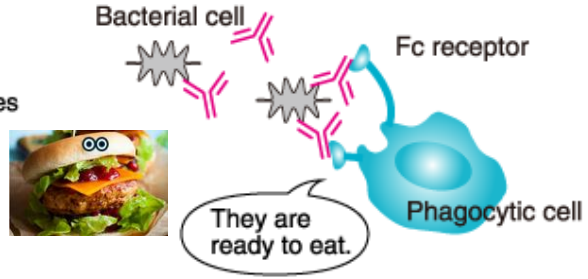
Antibodies bind to and inactivate viruses and toxins.
These antibodies are called "neutralizing antibodies."

Complement recruitment by antibodies



Antigen-antibody complexes activate the complement system (the classical pathway), triggering its antibacterial activity.

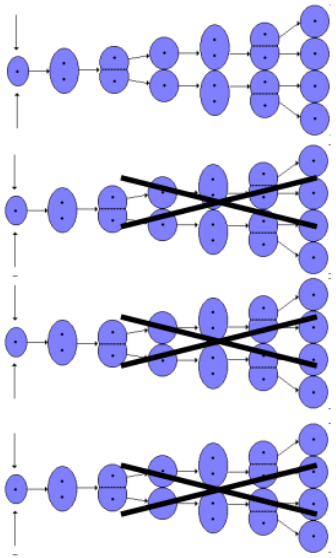
Opsonization



Phagocytic cells grab the antibodies bound to the surface of foreign substances, for efficient phagocytosis.

B-cel = “de SLIMME jongens”

Ieder dag miljoenen nieuwe
B- of T-cellen



enzovoorts

Selectie

Alleen
doorgroeien
en verdere
toename
bij een
infectie
én
bij
goede
signalen
aangeboren
immuunsysteem

Immuunglobulines - leeftijdsspecifiek

- **IgG** …. in het bloed
- **IgM** … vooral in het bloed
- **IgA** …. Vooral in de darmen en op de slijmvliezen
- **IgE** …. Vooral geplakt op “mestcellen”
- (IgD)

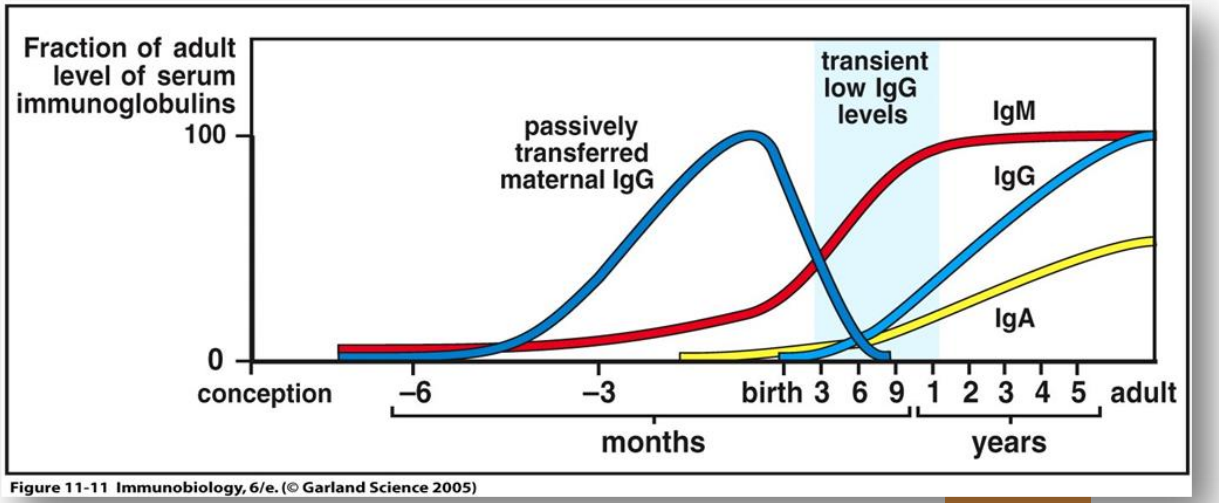


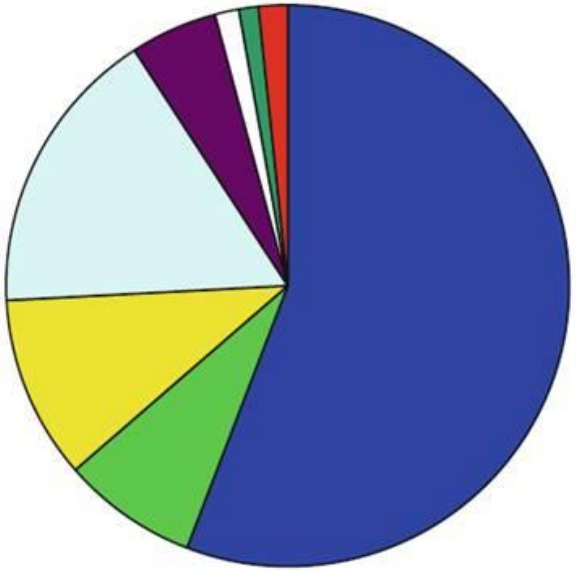
Figure 11-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Wanneer denken aan immuundeficiëntie?

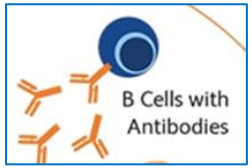
Stoornissen in de afweer

- Te geringe werking: **infecties**
- Te sterke activiteit tegen zelf: **auto-immuniteit, auto-inflammatie**
- Te sterke activiteit tegen vreemd: **allergie**
- **Lymfeproliferatie**

ESID – soorten afweerstoornissen



- Predominantely antibody disorders
- Predominantely T-cell disorders
- Phagocyte disorders
- Other well defined PIDs
- Complement deficiencies
- Auto-immune and immune dysregulation syndromes
- Auto-inflammatory syndromes
- Unclassified PIDs



Stoornis in aanmaak of functie van afweerstoffen = humorale afweerstoornissen

B-cellen verlaagd of afwezig

IgG, IgA and/or IgM ↓↓: Exclude second causes: drugs [Hx], myeloma, CLL, lymphoma. Ig loss (not hypo-IgM) in urine, gastro-intestinal or skin. → B Lymphocyte (CD19+) enumeration (FCM)

Bc absent
Severe bacterial infection. ↓ All Ig isotypes

X-Linked Agammaglobulinemia. *BTK.*
300755 Pro Bc: Nl. May be associated with inflammation/colitis

AR:

µ heavy chain Def. *IGHM* # 601495
Igα def*. *CD79A*, # 613501 **Igβ def*. *CD79B*** # 612692, **BLNK def*. *BLNK*** # 613502, **λ5 def**. *IGLL1*** # 613500, Pro Bc: Nl
E47 transcription factor def*. *TCF3* # 619824 FTT.
p85 def. *PIK3R1.*** # 615214 Cytopenia. ProBc:↓
p110δ def. *PIK3CD.*** # 619281 Autoimmune complications.
ZIP7 def*. *SLC39A7.* # 619693 Blistering dermatosis, FTT, thrombocytopenia
FNIP1 def*. *FNIP1* # Hypertrophic cardiomyopathy, severe or intermittent neutropenia. Mild Tc lymphocytosis.
PAX5 deficiency. *PAX5.*** *167414 Autism spectrum disorder, sensorimotor and cognitive defects.

AD:

E47 transcription factor def*. *TCF3.* # 616941
Hoffman syndrome*. *TOP2B.* # 609296 Facial dysmorphism, limb anomalies
PU.1 def*. *SPI1.* # 619707

Bc >1 %: Common Variable Immunodeficiency (CVID) Phenotype
Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease

Recurrent infections only

CD19 deficiency*. *CD19* *AR.* #613493 ↓memory Bc

CD81 deficiency*. *CD81* *AR.* # 613496 ↓memory Bc, no CD19 expression

CD20 deficiency. *CD20*** *AR.* # 613495 ↓memory Bc, Nl/↑ IgA, IgM

CD21 deficiency*. *CD21* *AR.* # 614699 ↓switched memory Bc, impaired anti-pneumococcal response.

SEC61A1 deficiency.* *SEC61A1* *AD.* # 620670

TWEAK deficiency. *TWEAK*** *(TNFSF12)* AD. *602695 Thrombocytopenia. Neutropenia.

ARHGEF1 deficiency. *ARHGEF*** *AR.* # 618459 ↓memory Bc

SH3KBP1 deficiency *SH3KBP1*** *(CIN85) XL.* # 300310

Recurrent infections with Autoimmunity

IKAROS haploinsufficiency. *IKZF1* AD # 616873. Increased risk of ALL. ↓ pro-Bc.

NFKB2 deficiency. *NFKB2* AD. #615577 Endocrinopathies (ie, central adrenal insufficiency). ↓memory Bc

IRF2BP2 deficiency. *IRF2BP2*** AD. #617765 Possible inflammatory disease. ↓ switched memory Bc.

RAC2 deficiency. *RAC2*** *AR.* # 618987 Urticaria. Defective neutrophil chemotaxis. Nl/ ↓Bc

CTNNBL1 def. *CTNNBL1.*** AR (LOF). # 619846 Hyperplastic GC's. ↓Tc, reduced memory Bc. ↑IgM.

TNFSF13 def. *TNFSF13*** (APRIL) AR LOF. * 604472 Alopecia areata. ↑IgM+/↓sw memory Bc, ↓plasmacytes.

Recurrent infections, lymphoproliferation and autoimmunity

Activated p110δ syndrome (APDS1). *PIK3CD.* AD GOF. # 615513 EBV± CMV viremia, Lymphadenopathy, lymphoma. ↓memory Bc and ↑ transitional Bc, IgM.

Activated p110δ syndrome (APDS2). *PIK3R1*. AD GOF. #616005 Similar to APDS1 + Developmental delay.

PTEN Deficiency (LOF). *PTEN*. *AD.* #158350 Developmental delay.

NFKB1 deficiency. *NFKB1* AD. # 616576 COPD. ↓ class-swtiched Bc, memory Bc.

PIK3CG deficiency*. *PIK3CG* AR LOF. # 619802 Autoinflammation. Eosinophilia, HLH-like; ↑ inflammatory markers. NKc dysfunction, ↓memory Bc.

TACI deficiency. *TNFRSF13B* *(TACI)* AD or AR. # 240500 Variable penetrance.

BAFF receptor deficiency*. *TNFRSF13C* *(BAFF-R)* AR. # 613494 Variable clinical expression. Nl IgA.

Recurrent infections, and other features

ATP6AP1 deficiency. *ATP6AP1*. XL. # 300972 Hepatopathy, leukopenia, low copper. Neurological abnormalities.

KARS1 deficiency. *KARS1.* AR. # 619147 Severe developmental delay, sensorineural deafness, acute disseminated encephalomyelitis. Impaired B cell metabolism (decreased mitochondrial numbers and activity)

TRNT1 deficiency. *TRNT1* AR. # 616084 Congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay. Bc deficiency, hypogamma.

Mannosyl-oligosaccharide glucosidase deficiency (MOGS)*. *MOGS* *(GCS1)* AR. # 606056 Severe neurologic disease, facial dysmorphism; also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb)

POU2AF1 def. *POU2AF1*** AR. *601206 Progressive CNS disease with spastic tetraparesis.↓switched memory Bc

B-cellen aanwezig – stoornis in IgG, IgA of IgM productie

Severe Reduction in Serum IgG and IgA with Normal or elevated IgM and Normal Numbers of Bc:

Hyper IgM Syndromes

Recurrent bacterial infections, enlarged lymph nodes and germinal centers

AID deficiency.
AICDA. AR or AD. # 605258
Nl memory Bc, but lacking somatic hypermutation in AR form.

UNG deficiency. ***UNG*** *AR.* # 608106

MSH6 def. ***MSH6*** *AR.* # 619097
Family or personal history of cancer. Variable IgG, defects, ↑IgM in some, ↓ switched memory Bc.

INO80 def*. ***INO80*** *AR.* *610169
↓ switched memory Bc.

CTNNBL1 def.** ***CTNNBL1.*** AR (LOF). # 619846 Autoimmune cytopenias. ↓Tc & memory Bc.

Isotype, Light Chain, or Functional Deficiencies with Generally Normal Numbers of Bc

Usually asymptomatic. Bacterial infections in some.

Selective IgA deficiency. ***Unknown.***
Autoimmunity mildly increased. Very low to absent IgA with other isotypes normal, normal subclasses and specific antibodies.

Transient hypogammaglobuliemia of infancy. **Unknown.**
Normal ability to produce antibodies to vaccine antigens. IgG and IgA decreased.

IgG subclass deficiency with IgA deficiency. ***Unknown.***
Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclass.

Isolated IgG subclass deficiency. ***Unknown.***
Reduction in one or more IgG subclass.

Specific antibody deficiency with normal Ig levels and normal B cells. ***Unknown.***
Reduced ability to produce antibodies to specific antigens. Ig: Nl.

Ig heavy chain mutations and deletions.
Mutation or chromosomal deletion at 14q32 AR.
One or more IgG and/or IgA subclasses as well as IgE may be absent.

Selective IgM deficiency. ***Unknown.*** Absent serum IgM.

Kappa chain deficiency*. ***IGKC*** *AR.* # 614102
All immunoglobulins have lambda light chain.

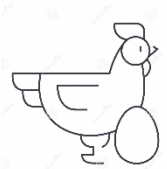
Bc lymphocytosis due to constitutive NF-κB activation

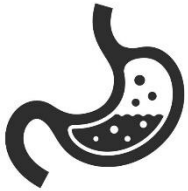
CARD11 GOF. ***CARD11.*** AD GOF. # 616452 BENTA syndrome.
Splenomegaly, lymphadenopathy, poor vaccine responses.

Behandeling: Leefregels

- Handen wassen
- Beperk blootstelling aan ziekteverwekkers voor zover dat kan
- Vermijd contact met rauwe kip en rauwe eieren
- Was salade, groenten en fruit grondig en gebruik schoon (flessen)water
- Maagzuur is belangrijk voor de afweer. Wees voorzichtig met medicijnen die de productie van maagzuur remmen
- Bespreek ruim van tevoren met uw behandelend arts of verpleegkundig specialist reizen naar het buitenland (CI gele koorts!) -> *Radboudumc reizigers en vaccinatiepoli*
- Zoals voor iedereen geldt, maar zeker bij afweerstoornissen: rook/vape niet en vermijd passief roken







Behandeling: Antibiotische profylaxe

Doel:

Voorkómen van bacteriële infecties en dus schade (bv. aan longen of oren)

Dosering:

1/2 van de dagdosis gedurende langere tijd, continu of als ‘R’ in maand zit

bv. cotrimoxazol (bactrimel) of azitromycine (zithromax)

Drankje of tablet

Immuunglobuline suppletie

- **IgG** …. in het bloed
- **IgM** … vooral in het bloed
- **IgA** …. Vooral in de darmen en op de slijmvliezen
- **IgE** …. Vooral geplakt op “mestcellen”

IgG onder de huid (subcutaan) of in het bloedvat (intraveneus)

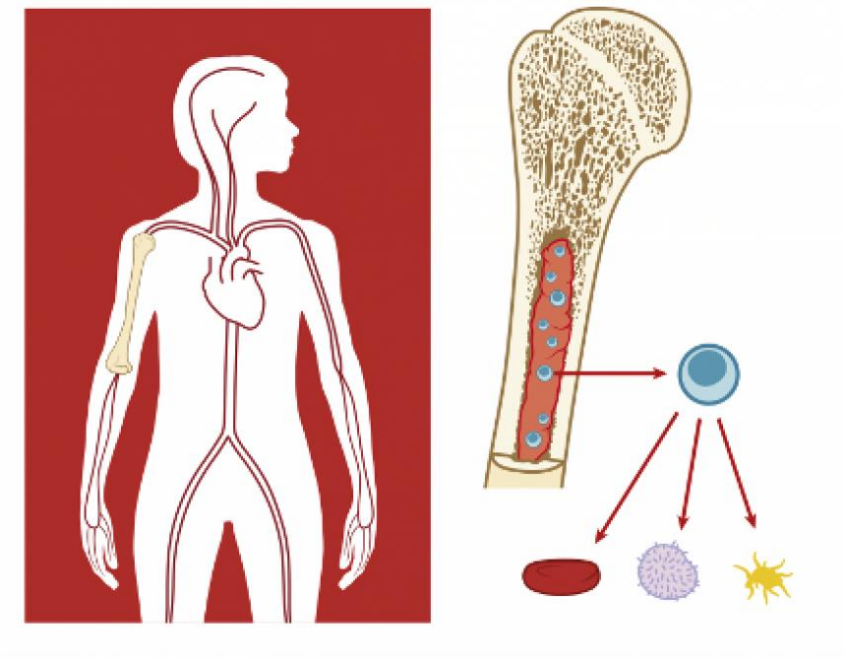
Extra IgG lost de “oorzaak” van de ziekte niet altijd op!

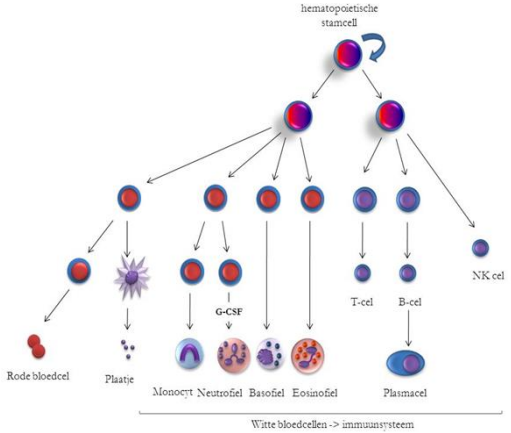
Immuun-modulatoire middelen

Zieke B-cel geven ook andere verschijnselen:

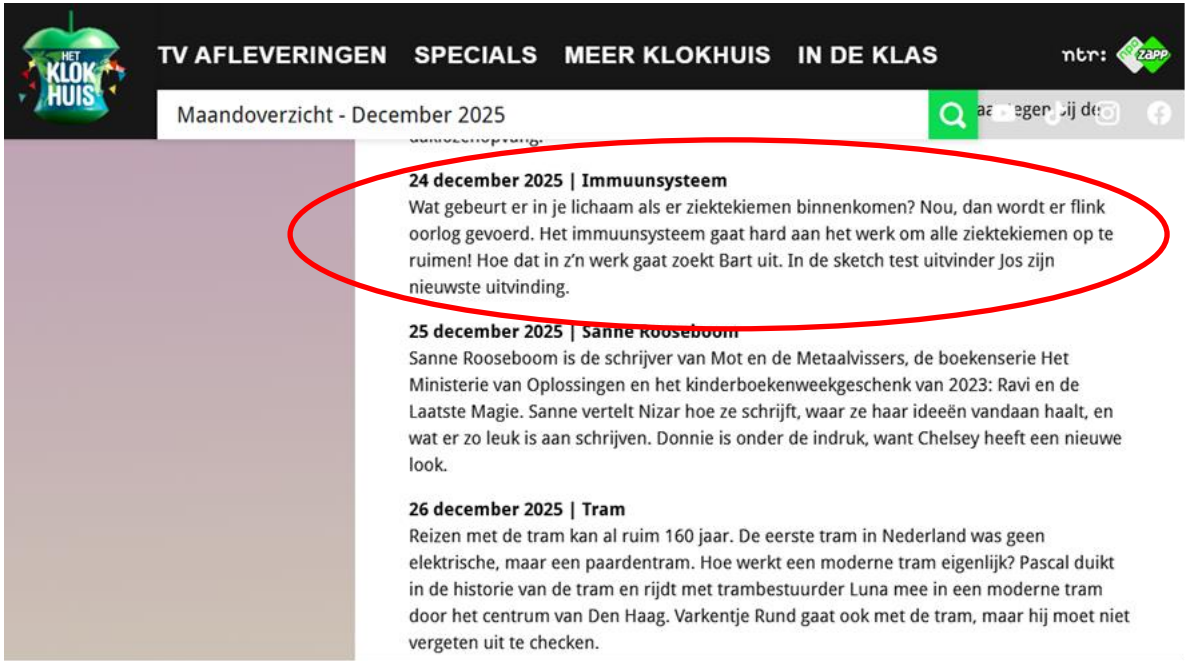
- Longschade
- Leverschade
- Gewrichtsklachten
- Lymfeklierziekten
- …

Stamceltransplantatie





Vragen?


TV AFLEVERINGEN
SPECIALS
MEER KLOKHUIS
IN DE KLAS
ntr: zapp
Maandoverzicht - December 2025
24 december 2025 | Immuunsysteem
Wat gebeurt er in je lichaam als er ziektekiemen binnenkomen? Nou, dan wordt er flink oorlog gevoerd. Het immuunsysteem gaat hard aan het werk om alle ziektekiemen op te ruimen! Hoe dat in z'n werk gaat zoekt Bart uit. In de sketch test uitvinder Jos zijn nieuwste uitvinding.
25 december 2025 | Sanne Rooseboom
Sanne Rooseboom is de schrijver van Mot en de Metaalvissers, de boekenserie Het Ministerie van Oplossingen en het kinderboekenweekgeschenk van 2023: Ravi en de Laatste Magie. Sanne vertelt Nizar hoe ze schrijft, waar ze haar ideeën vandaan haalt, en wat er zo leuk is aan schrijven. Donnie is onder de indruk, want Chelsey heeft een nieuwe look.
26 december 2025 | Tram
Reizen met de tram kan al ruim 160 jaar. De eerste tram in Nederland was geen elektrische, maar een paardentram. Hoe werkt een moderne tram eigenlijk? Pascal duikt in de historie van de tram en rijdt met trambestuurder Luna mee in een moderne tram door het centrum van Den Haag. Varkentje Rund gaat ook met de tram, maar hij moet niet vergeten uit te checken.