Auto-immuniteit en auto-inflammatie: immuundeficiënties zijn meer dan enkel infecties

24.10.2026

Jutte van der Werff ten Bosch

ZIEKENHUIS aan de STROOM

Leerdoelen

Immuundeficiënties presenteren zich niet altijd met infecties

Patroonherkenning!

SPUR criteria

Severe, Persistent, Unusual and Recurrent

Leerdoelen

Herken – de symptomen van een mogelijke IEI

Initieer – de eerste testen

Begrijp – wat deze testen je wel en niet vertellen

Weet – wanneer je moet doorverwijzen

Wat is een immuundeficiëntie?

- Inborn Errors of immunity is een verzamelnaam voor meer dan 500 al dan niet genetisch gedefinieerde aandoeningen die gekenmerkt worden door een verstoorde werking van het immuunsysteem

  een verminderde functie, leidend tot infectie en verhoogde kans

  op kanker

  een verstoorde functie leidend tot autoimmuniteit, autoinflammatie,

  lymfoproliferatie

ZIEKENHUIS aan de STROOM

Waarom is kennis van IEI belangrijk

- Incidentie geschat op 1/2000.
- Ernstige levensbedreigende vormen (SCID, SCN, HLH): late diagnose leidt tot mortaliteit, slechtere outcome van SCT, orgaanschade
- Mildere (niet acuut levendbedreigend): lange delay (9 -15 jaar) tussen onset symptomen en juiste diagnose → inadequate behandeling → orgaanschade (bv bronchectasien), verminderde levenskwaliteit en verwachting.

Waarom wordt IEI vaak niet of te laat gediagnosticeerd?

- Milde, banale symptomen (Altijd ziek)
- Symptomen ontstaan soms plots op latere leeftijd of waren er al op jongere leeftijd maar het ging tijdelijk beter
- Er wordt niet aan gedacht
- Het gaat niet om altijd om infecties maar soms immuundysregulatie als eerste symptoom.

- **=> IEI is meer dan infecties alleen.**

Indeling

IUIS classification	PID disease category	Disorders	# of diseases	# of genetic defects
1	Cellular and hormonal immunodeficiencies	SCID	58	66
2	Syndromic combined immunodeficiencies	T cells and B cells	68	69
3	Predominantly antibody deficiencies	Hypogammaglobulinemia	51	45
4	Immune dysregulation disease	Hemophagocytic lymphohistiocytosis	51	52
5	Congenital defects of phagocytes	Defects in phagocyte function	35	42
6	Defects in intrinsic and innate immunity	Bacterial, fungal, and viral infections	63	74
7	Autoinflammatory diseases	Autoinflammatory diseases	59	56
8	Complement deficiencies	Decrease in the levels of a component protein	30	36
9	Bone marrow failure diseases	Reduction in the levels of red and white blood cells	43	44
10	Phenocopies of inborn errors of immunity	Various diseases	15	15*

* It was assumed that these are genetic defects or pathogenesis

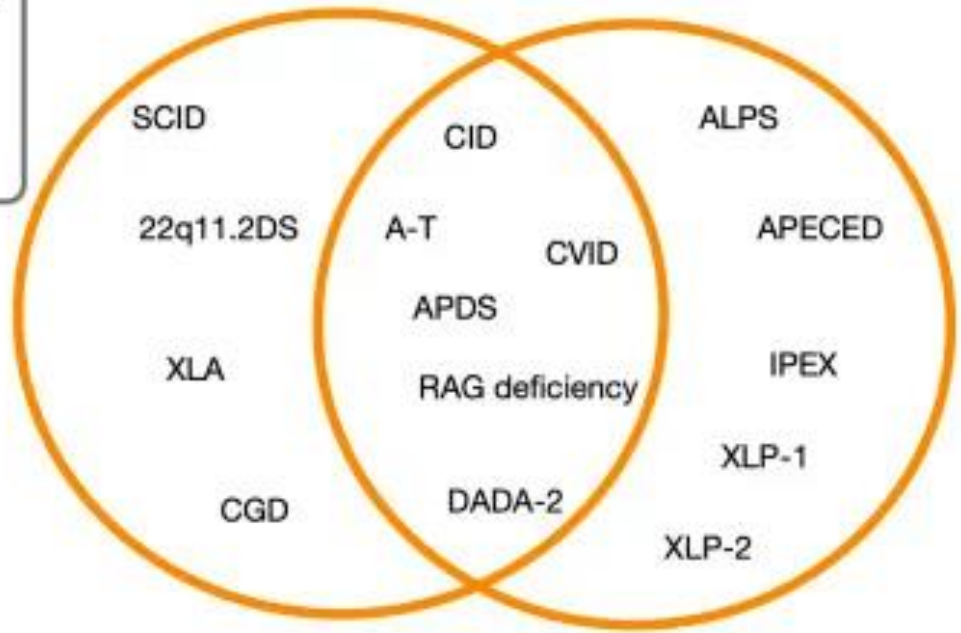
IEI

Infections

Severe infection
Recurrent bacterial or viral infections
Opportunistic infections
Failure to thrive or weight loss
Familiar history of IEI

Immune dysregulation

Lymphoproliferation
Autoimmunity
Enteropathy/IBD
Allergies
Autoinflammatory diseases
Familiar history of IEI



Cortesi et al Frontiers in immunology dec 2024

ZIEKENHUIS aan de STROOM

Infecties
Milde, banale symptomen (Altijd ziek)

- Absoluut een reden om aan een onderliggende IEI te denken
- Hoe ouder het kind, hoe makkelijker.
- NKO en longinfecties, koortslippen, soms darmproblemen.
- Work up meestal 'humoraal' = antistoffen en respons op Pneumo 23.
  - Cave: interpretatie moeilijk bij jonge kinderen of kinderen die vaak ziek zijn: opvolgen in de tijd.
  - Cave: kinderen met syndromen

Immuundysregulatie als teken van IEI

- **Autoimmune cytopenie (AIHA, ITP, neutropenie)**
- **Niet maligne lymfoproliferatie**
- Reumatische aandoeningen en autoimmuunziekten
- Autoimmune endocrinopathieen
- IBD
- Allergie
- **Granulomatose**
- Neurologische manifestaties
- **Autoinflammatie**

Immuundysregulatie (ID) in IEI

- Incidentie bijna 25% in groep patiënten met IEI
- B cel, T cel deficiëntie, CGD, NK cellen
- Onset 6 -25 jaar : 25% van deze patiënten is ID het eerste symptoom
- Onset > 30 jaar 80% is eerste symptoom.
- M vs F 56% vs 44%, vooral in early onset.

1. Autoimmuun Cytopenieen

- Frequent in kinderen, mn ITP
- Vaak ‘eenvoudig’ te genezen zonder herval
- Geen diagnostische biomarkers beschikbaar om patiënten met onderliggende IEI te identificeren.

ZIEKENHUIS aan de STROOM

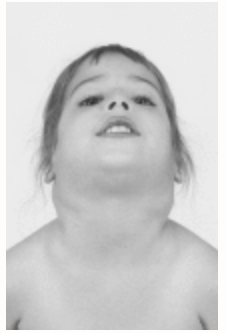
Casus

- Meisje 3 maanden
- Tri-cytopenie, BMP negatief
- Ontwikkelen adp, HSM
- Recurrente skin rash
- Diagnose ALPS

ZIEKENHUIS aan de STROOM

Auto immuun lymfoproliferatief syndroom

- Auto immuun cytopenieen tegen alle 3 de lijnen
- Lymfoproliferatie (benigne adp, HSM)
- Urticariele rash
- Variabele penetrantie
- Variabele age of onset



ZIEKENHUIS aan de STROOM

Red Flags cytopenieen

- Niet klassieke age of onset
- Combinatie met lymfoproliferatie
- Relapse/Refractory
- Meerdere lijnen
- IKV breder auto immuun beeld
- Familiale anamnese positief voor IEI

ZIEKENHUIS aan de STROOM

Welke onderzoeken

Ziekte	Onderzoeken
CVID/PAD	Immuunglobulines, vaccinatie responsen, B cell subsets
ALPS	Immunofenotypering (DNT cellen), vitamine B12, Immuunglobulines, genetica
APDS	Immunofenotypering, Immuunglobulines, genetica
CTLA4/LRBA def	Immunofenotypering, CTLA-4 expressie, Immuunglobulines, genetica
STAT 1 GOF/ STAT3 GOF	Immunofenotypering (Th17), STAT fosforylatie, genetica
WAS	Vol BB, immunofenotypering, immuunglobuliens, genetica
CID	Vol BB, immunofenotypering

Deze verdere onderzoeken

- Gebeuren best voor het toedienen van immuun mediërende medicatie (IVIG, corticosteroïden)
- Immunofenotypering is niet enkel CD4 en CD8
- Gebeurt best iom immunoloog in gespecialiseerd labo
- Niet voor alle oorzaken (CVID) zal de genetica iets tonen

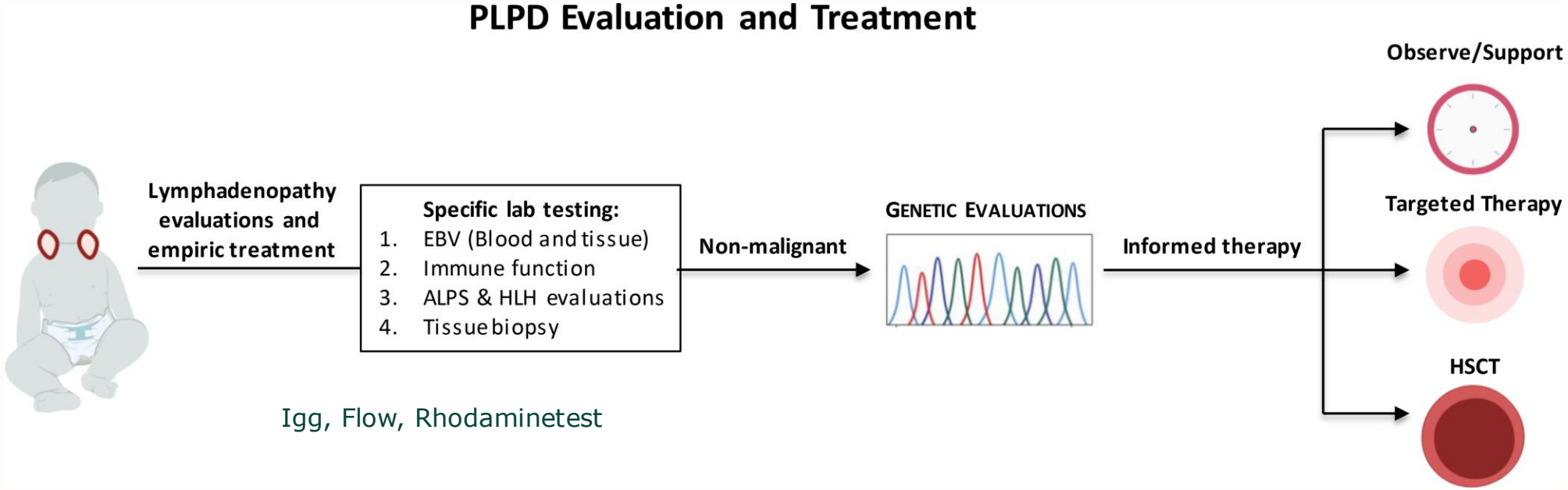
2. Chronische lymfadenopathieen

- Chronische lymfadenopathieen (> 3 maanden) of lymfoide infiltraten in andere organen, of splenomegalie
- Leeftijd 3.3 jr (0.8 -21)
- 41% EBV gerelateerd

Welke IEI aandoeningen gaan gepaard met lymfoproliferatie

- CVID – primarily B cell defect
- ALPS en ALPS like – defect in apoptose
- HLH - dysregulatie
- CID – T cel defect
- EBV driven disease
- CGD – chronische granulomateuse ziekte
- ……

Welke onderzoeken



Igg, Flow, Rhodaminetest

Forbes et al JACI 2022

Casus

- Jongen 8 jaar
- Presenteren met Chronische adp
- EBV pos (PCR)
- Notie van onderliggende infecties, vaak ziek
- Initiele work up ALPS maar vit B12 en DNT cellen negatief
- Genetica initieel sanger –uitgebreid naar WES
- TNFSFR9 mutatie

TNFSFR9

Genetisch homozygote TNFSFR9 mutatie, gelinked aan

Verhoogde vatbaarheid voor het Epstein-Barr virus (EBV): Patiënten hebben een specifiek defect in de immuunrespons (CD8+ T-cellen) tegen EBV. Dit leidt vaak tot chronische EBV-viremie (aanwezigheid van het virus in het bloed).

EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen: De kliniek wordt vaak gekenmerkt door een ongecontroleerde groei van witte bloedcellen, wat kan resulteren in kwaadaardige lymfomen, zoals het Burkitt-lymfoom.

Recidiverende infecties: Patiënten kampen vaak met terugkerende infecties van de luchtwegen (sinopulmonale infecties) en conjunctivitis (oogontsteking).

Immuunontregeling en Auto-immuniteit: Naast infecties kunnen er symptomen van auto-immuniteit en hypogammaglobulinemie (tekort aan antistoffen) optreden.

Andere tumoren: In zeldzame gevallen is ook de vorming van EBV-positieve gladde spiertumoren gerapporteerd.

Casus

Jongen 12 jaar

Chronische adenopathieen

Nooit ziek

Work up oncolologie negatief

Immunologie Panhypogamma: XLA?

Genetica neg

Vaccinatierespons Pneumo 23 afwezig, Low switched memory B cellen

CVID

Common Variabel Immune Deficiency

- Primaire antistof deficiëntie
- IgG en IgA of IgM verlaagd
- Onvoldoende respons op Pneumo 23
- Low switched memory B cellen
- Vnl. diagnose bij volwassenen
- Kinderen vaak PAD, bv hypogammaglobulinemie

CVID

- Repetitieve NKO/long infecties
- Lymfoproliferatie
- Autoimmuniteit (cytopenieen)
- Darmproblemen
- Verhoogde kans op maligniteit (bloed, maag)
- Verkorte levensverwachting tgv complicaties

3. Granuloomvorming

- Oorzaak: blijvende ontsteking
- Kan veroorzaakt worden door bv TBC
- Komt voor bij verschillende IEI's zoals CGD, CVID, CID.
- Granuloomvorming is altijd een warning sign voor IEI als TBC werd uitgesloten.

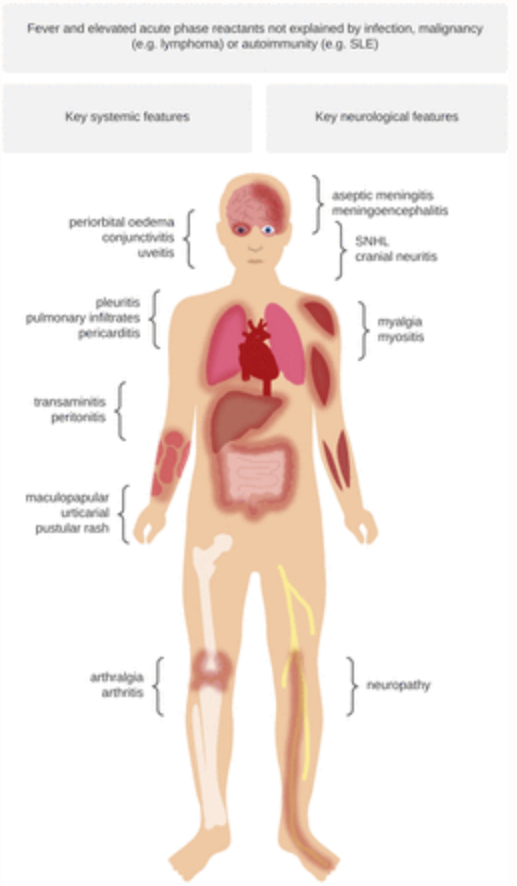
Chronische granulomateuse ziekte

- Neutrofielen kunnen geen axtracellulaire pathogenen fagocyteren: granuloomvorming
- Ernstige bacterieele infecties, schimmel infecties, abcessen, autoimmuniteit, lymfadenopathieen
- Reageren onvoldoende op ingestelde therapie
- M>> F
- Vrouwelijke draagsters in de Xlinked

Autoinflammatie

- Het immuunsysteem is niet in staat zichzelf te kalmeren na of tijdens een infectie, wat leidt tot een ongecontroleerde cytokine release.
- Afhankelijk van welke cytokines ander klinisch beeld
- Voorbeelden HLH, Ziekte van Still
- Cyclische koortssyndromen, zoals FMF, TRAPS etc.

4. utoinflammatie



Terugkerende koorts

Aften

Recidiverende ADP

Vasculitis

Gewrichtsontstekingen

Ontstekingen Andere organen (peritonitis, pericarditis, pleuritis, steriele menenigitis etc)

Huidproblemen

Diprose practical neurology 2021

Hemofagocytaire Lymfohistiocytose

- Belangrijke DD bij verlengde koorts
- 0.1 -0.4 gevallen/100.000 inwoners per jaar
- Levensbedreigende aandoening: snelle diagnose relevant.
- Bij kinderen < 2 jaar genetisch bepaald totdat tegendeel bewezen is.

Oorzaak

- Waaier van genetische defecten die leiden tot een malfunctie van NK cellen en T cellen
- Non stop cytokine release na ‘banale’ virale infectie

Symptomen

- Hoge aanhoudend koorts
- Lymfoproliferatie (adp, HSM)
- Huiduitslag
- Neurologische verschijnselen

ZIEKENHUIS aan de STROOM

Work up

- Pancytopenie
- Ferritine
- Verstoorde levertesten
- Laag fibrinogeen, hoge triglyceriden
- Fagocytose in biopt
- sCD25
- Score: https://www.mdcalc.com/calc/10089/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome

Behandeling

- Chemotherapie, immunotherapie
- SCT

=> Doorverwijzen naar transplantcentrum

-> Snelle behandeling is betere uitkomst van de SCT

ZIEKENHUIS aan de STROOM

Conslusie

- IEI presenteren zich vaan als ‘altijd ziek zijn’, maar niet altijd
- Ongeveer een kwart van de patiënten heeft AI of AIS als eerste of enige presentatie
- Snelle diagnose is essentieel voor de beste outcome

Wat kunnen jullie doen

- Denk aan een IEI als mogelijke diagnose
- Er zijn urgente situaties (HLH, SCID, SCN) en minder urgente situaties
- Het is niet omdat de infecties er niet zijn of dat ze niet levensbedreigend zijn, dat het geen IEI is
- Met een paar simpele testen kan je veel informatie verzamelen
  - VBB: T cel deficiëntie (lymfopenie), neutropenie
  - Immuunglobulines: PAD
  - Ferritine, fibrinogeen, triglyceriden bij aanhoudende koorts
- Doorsturen naar een immunoloog kan in Antwerpen zeer laagdrempelig.