

VITAZ

STERK IN ZORG

11 MEI 2023

INFECTIES ALS MANIFESTATIE VAN IMMUNITEITSSTOORNISSEN

- START: 19.20 UUR, EINDE VOORZIEN OMSTREEKS 20.30 UUR.
- DIT SYMPOSIUM VINDT GELIJKTIJDIG PLAATS IN VITAZ EN VIA MICROSOFT TEAMS.
- HET SYMPOSIUM WORDT OPGENOMEN VIA MICROSOFT TEAMS EN WORDT LATER ONLINE TER BESCHIKKING GESTELD.
- VOOR DE DEELNEMERS VIA TEAMS:
 - Gelieve uw microfoon en camera tijdens de presentaties af te sluiten.
 - U kunt steeds vragen stellen via de chatfunctie. Deze worden aan het einde van de presentaties verzameld en door de moderator, samen met de vragen uit de zaal voorgelegd aan de sprekers.
 - Accreditatie:
 - U komt enkel in aanmerking voor accreditatie indien u deze presentatie live (via Teams of ter plaatse) volgde.
 - U gaf reeds bij inschrijving uw Riziv-nummer mee. Op basis van de aanwezigheidslijst (inclusief Microsoft Teams) verzamelen wij deze gegevens en geven deze door voor accreditatie.

Programma

- 19.20 uur: Verwelkoming
Dr. Pieter Goeminne | Voorzitter antibioticabeleidsgroep Vitaz
- 19.30 uur: Infecties bij kinderen als manifestatie van een onderliggende immuniteitsstoornis
Prof. dr. Filomeen Haerynck | UZ Gent
- 20.00 uur: Infecties bij volwassenen als manifestatie van een onderliggende immuniteitsstoornis
Prof. dr. Rik Schrijvers | UZ Leuven
- 20.30 uur: Receptie

INTRODUCTIE

DR. PIETER GOEMINNE | LONGZIEKTEN & ALLERGIEËN
VOORZITTER ANTIBIOTICABELEIDSGROEP

WAT DOET DE ANTIBIOTICABELEIDSGROEP?

1. THERAPEUTISCH FORMULARIUM VAN ANTIMICROBIËLE GENEESMIDDELEN.
2. AANBEVELINGEN VOOR EMPIRISCHE, ETIOLOGISCHE EN PROFYLACTISCHE ANTIMICROBIËLE BEHANDELINGEN.
3. INITIATIEVEN OM OVERMATIG GEBRUIK TE BEPERKEN.
4. OPLEIDING VAN (PARA)MEDISCH PERSONEEL (DIAGNOSE, MICROBIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE EN BEHANDELING)
5. METEN VAN DE IMPLEMENTATIE VAN FORMULARIUM EN AANBEVELINGEN MET FEEDBACK
6. METEN VAN ANTIBIOTICAVERBRUIK EN VOORSCHRIFTPROFIELEN MET FEEDBACK
7. BEWAKEN VAN ANTIMICROBIËLE RESISTENTIE + FEEDBACK
8. JAARLIJKS ACTIVITEITENRAPPORT NAAR BAPCOC
 - Maart 2022: heropstart infectie-overleg: voor alle disciplines toegankelijk!
 - Mail casus: antibiotica@vitaz.be OF infectie@vitaz.be

WIE ZIJN WE?

Voorzitter: P. Goeminne

Secretaris: V. Vanderper

Leden: Y. Valcke

E. Willems

V. Saegeman

M. Dejongh

N. Van Doninck

C. Lamot

C. Blancquaert

P. Nieberding

H. Fannes

A. Covents

H. Ruymbeke

C. Miaolin Huang

E. Daeyaert

K. De Ridder

K. Dyckmans

Correct AB-gebruik: een zorg voor iedereen!!



Correct AB-gebruik: een zorg voor iedereen!!



En bij twijfel overleg!

Correct AB-gebruik: een zorg voor iedereen!!



Noteer in KWS:

- Indicatie
- Antibioticum
- Dosis
- Geplande duur

Correct AB-gebruik: een zorg voor iedereen!!



Noteer in KWS:

- Evolutie: klinisch, biochemisch, beeldvormend,...

Correct AB-gebruik: een zorg voor iedereen!!



Wie kan slikken hoeft
je niet te prikken!

Correct AB-gebruik: een zorg voor iedereen!!



= betere compliance

Correct AB-gebruik: een zorg voor iedereen!!



Check Nikodoc!

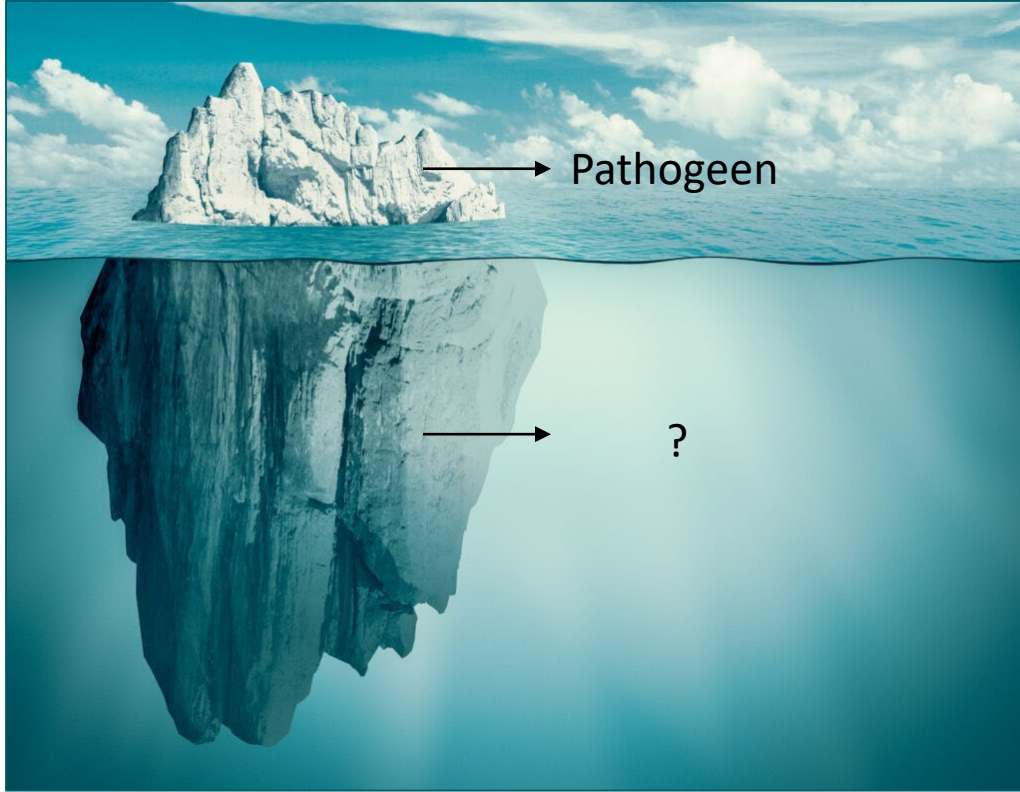
Symptoms

Treatment

INFECTION

Causes

Diagnosis



Pathogeen

?

- Prof Dr Filomeen Haerynck
 - UZ Gent
 - kinderlongarts op de afdeling Longziekten, infectieziekten en congenitale immunostörungen
 - Voorzitter BPiDG
 - Hoge Gezondheidsraad ihkv IG



- Prof Dr Rik Schrijvers
 - UZ Leuven
 - Stafid algemene interne op de dienst allergie en klinische immunologie



Infecties als manifestatie van een onderliggende immuniteitsstoornis

CSL Behring

Biotherapies for Life™



privigen®

Immunoglobulin Intravenous (Human), 10% Liquid



Hizentra®

Subcutaneous Immunoglobulin (Human), 20%

Programma

- 19.20 uur: Verwelkoming
Dr. Pieter Goeminne | Voorzitter antibioticabeleidsgroep Vitaz
- 19.30 uur: Infecties bij kinderen als manifestatie van een onderliggende immuniteitsstoornis
Prof. dr. Filomeen Haerynck | UZ Gent
- 20.00 uur: Infecties bij volwassenen als manifestatie van een onderliggende immuniteitsstoornis
Prof. dr. Rik Schrijvers | UZ Leuven
- 20.30 uur: Receptie

INFECTIES BIJ KINDEREN ALS MANIFESTATIE VAN EEN ONDER- LIGGENDE IMMUNITEITSSTOORNIS

PROF. DR. FILOMEEN HAERYNCK
UZ GENT



Infecties als manifestatie voor onderliggende immunestoornissen

Filomeen Haerynck, MD, PhD

Centre for Primary Immune deficiency Ghent,
PID research lab
Ghent University Hospital
Belgium



Invasive Pneumococcal Disease in Children Can Reveal a Primary Immunodeficiency

Jean Gaschignard,^{1,2,3} Corinne Levy,^{3,4,5} Maya Chrabieh,^{1,2} Bertrand Boisson,⁶ Cécile Bost-Bru,⁷ Stéphane Dauger,⁸ François Dubos,^{3,9} Philippe Durand,¹⁰ Joël Gaudelus,^{3,11} Dominique Gendrel,^{3,12} Christèle Gras Le Guen,^{3,13} Emmanuel Grimprel,^{3,14} Gaël Guyon,¹⁵ Catherine Jeudy,¹⁶ Eric Jeziorski,¹⁵ Francis Leclerc,¹⁷ Pierre-Louis Léger,¹⁴ Fabrice Lesage,¹⁸ Mathie Lorrot,¹⁹ Isabelle Pellier,¹⁶ Didier Pinquier,^{3,20} Loïc de Pontual,^{3,11} Philippe Sachs,⁸ Caroline Thomas,²¹ Pierre Tissières,¹⁰ Frédéric V. Valla,²² Philippe Desprez,²³ Véronique Frémeaux-Bacchi,²⁴ Emmanuelle Varon,^{3,25} Xavier Bossuyt,²⁶ Robert Cohen,^{3,4,5} Laurent Abel,^{1,2,6} Jean-Laurent Casanova,^{1,2,6,27,28} Anne Puel,^{1,2} and Capucine Picard^{1,2,27,29}

- ▶ 163 kinderen (median 13 m);
 - ▶ < 2j: 109 patiënten - >2j: 54 patiënten
 - ▶ 17 kinderen: recurrente IPD
 - ▶ 87% meningitis
 - ▶ Overige: pleuropneumonie, bacteriëmie, osteomyelitis, endocarditis, mastoiditis
 - ▶ 1 patiënt: recurrente meningitis (fistula)
 - ▶ 26/163 kinderen (16%): immunologische afwijkingen
 - > 2j: **26%** versus < 2j: 3%

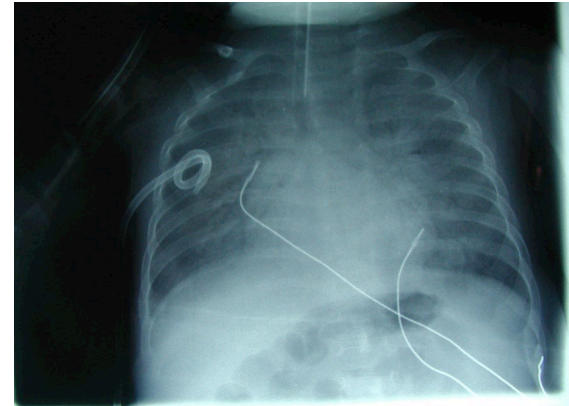
→ > 25% van kinderen > 2 j met invasieve pneumococce infectie →
PID

Primary Immunodeficiency	Sex	Year	Age	Consanguinity		History	Infection	Serotype	Injections
Innate immunity deficiency									
Asplenia	M	2011	3 y	No	No		Meningitis	12F	No
C2 deficiency	M	2011	11 mo	No	No		Meningitis	24F	No
C2 deficiency	F	2008	3 y	No	No		Meningitis	24F	PCV7 (4)
C3 deficiency	M	2008	7 y	Yes	No		Meningitis	15B	No
MyD88 deficiency	M	2005	11 mo	Yes	Ethmoiditis		Meningitis	19A	No
Antibody deficiency									
XLA	M	2006	4 y	No	Osteoarthritis (Sp)		Meningitis	6B	No
XLA	M	2011	7 y	No	Pleuropneumonitis (Sp)		Meningitis	NA	No
Hypogammaglobulinemia	M	2008	5 y	Yes	Ethmoiditis		Meningitis	Ag	No
Hypogammaglobulinemia	M	2010	4 y	No	No		Meningitis	NA	PCV13 (1)
Hypogammaglobulinemia	M	2006	9 y	No	No		Meningitis	18C	No
Hypogammaglobulinemia							Meningitis	NA	PCV13 (NA)
Subclass IgG2 deficiency							Meningitis	19F	PCV7 (3)
Subclass IgG2 deficiency							Meningitis	17F	No
SPAD							Meningitis	7F	PCV7 (4)
SPAD							Meningitis	14	No
SPAD							Pleuropneumonitis	1	No
SPAD							Pleuropneumonitis	1	No
Transient immunoglobulin deficiency									
Hypogammaglobulinemia	F	2007	2 mo	No	No		Meningitis	19A	No
Hypogammaglobulinemia	M	2011	8 mo	No	No		Meningitis	33F	No
Hypogammaglobulinemia	F	2009	14 mo	No	No		Meningitis	12F	PCV7 (4)
Hypogammaglobulinemia	M	2008	14 mo	No	No		Meningitis	23F	No
Hypo IgG2 and IgG4	F	2005	12 mo	Yes	No		Meningitis	19A	No
Hypo IgG2 and IgG4	F	2005	18 mo	Yes	No		Meningitis	6A	PCV7 (2)
Hypo IgG2	M	2005	2 y	No	No		Meningitis	17F	PCV7 (2)
Hypo IgG3	M	2005	20 mo	No	No		Pleuropneumonitis	Ag	PCV7 (3)
Pneumococcal antibody deficiency	F	2005	3 mo	No	No		Meningitis	18C	PCV7 (3)

Antilichaaamstoornissen (specifieke pneumococcen AL deficiëntie)
 Complementstoornissen
 Toll-like receptor stoornissen

Casus, 6m

- ▶ 3° kind, geen consanguiniteit, Turkse origine
- ▶ 37 w , ° G : 2kg500
- ▶ Omphalitis, laattijdig afvallen navel (> 4w)
- ▶ 2 m : diarree, braken (Rota +)
- ▶ 5 m : - chronisch hoesten
 - chronische diarree
 - ▶ SG: Rota +
 - ▶ Zweettest: normaal
- ▶ 6 m : opname PICU: acute dyspnoe –
respiratoire
insufficiëntie



Microbiologie

- **Aspiraat:** *Pneumocystis jjiroveci*
- **Stoelgang:** chronisch *rotavirus*
- **Bloed:** *Cytomegalovirus* (CMV PCR: 4770 copies)
- **Navel:** *S. Aureus*
- **Urine:** *Cytomegalovirus*

Virus

- >> T cells
- NK cells
- antibodies

Bacteria

- >> Antibodies (B cell activation)
- Complement
- Neutrophils

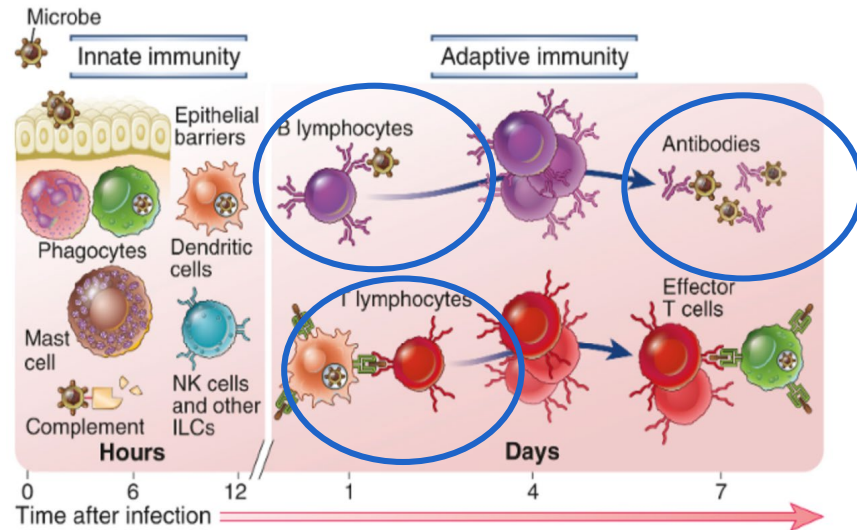
Fungus

- T cells
- Neutrophils

Bloedonderzoek

- ▶ WBC : 12 210 / mm³
 - ▶ Neutrofielen: 9438 **Lymfocyten: 1490** Monocyten: 1155 Eosinofielen: 27 Basofielen: 0)
- ▶ Hb: nl – bloedplaatjes: nl
- ▶ Totaal EW : nl – Albumine: nl
- ▶ **IgG < 50 mg/dl - IgA < 4 mg/dl - IgM <20 mg/dl**

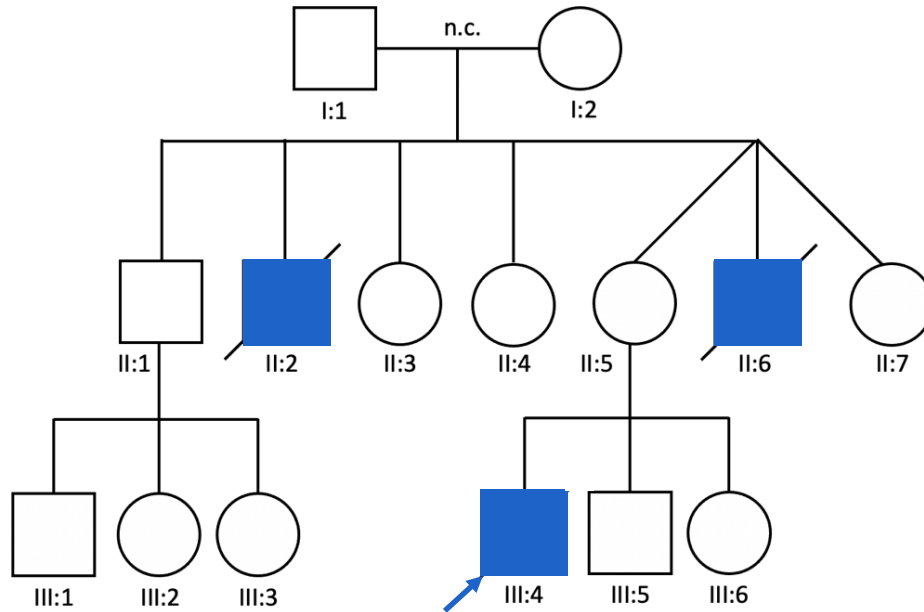
- ▶ T en B lymfocyten typering:
 - ▶ **T lymfocyten (CD 3 +): < 1%**
 - Th cel (CD4+): < 1%
 - Ts cel (CD8 +): < 1%
 - ▶ **B lymfocyten (CD19+): 92 % (1462/μl)**
 - NK cel (CD 56+/CD 3-): <1 %**
 - ▶ HIV: negatief



T – B+ NK+ severe combined immune deficiency

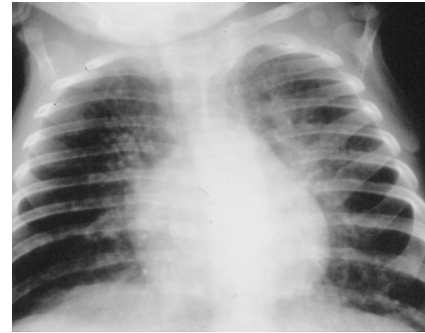
CASUS: SCID

De kracht van een goede stamboom!



SCID

(Severe combined immunodeficiency)

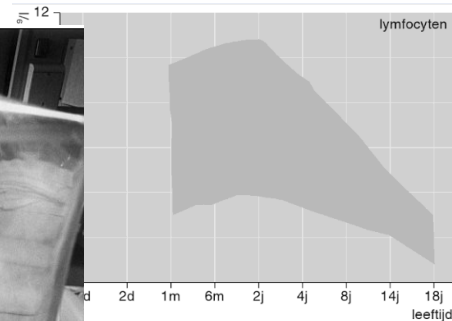


- **Severe:** overlijden < 1 jaar zonder therapie
- **Combined :** T cel **EN** B cel falen
- **Incidentie :** 1/ 50 000-100 000 levend geboorten (20% PID)
- **Kliniek :** vanaf 1,5 – 3 m
 - respiratoir : chronische hoest, tachypnoe (bil interstitieel)
 - GE : chronische diarree, FTT, candida

- veralgemeende C
- Huid: eczeem, ery

- **Bijkomende onder**

- labo : - Lymfopenië
 - > 1 jaar: t
 - hypogammaglobulinemie
- Rx thorax : meest
- bacteriële, virale kweken !!



beeld

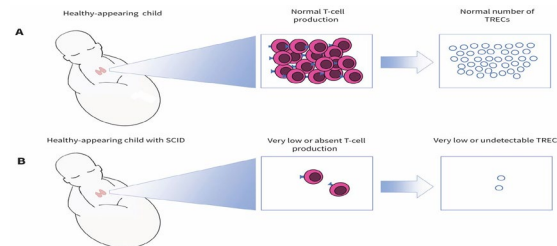
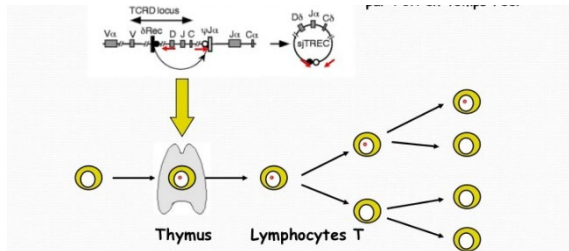
Behandeling SCID: URGENTIE !

- ▶ Stop borstvoeding!
- ▶ Isolatie
- ▶ GEEN LEVEND VERZWAKTE VACCINATIES!
- ▶ Antibiotica/ antifungale therapie/ CMV behandeling
- ▶ Substitutie met immunoglobulines

CURATIEVE BEHANDELING

- ▶ Urgente stamceltransplantatie
 - ▶ Haplo-identiek (moeder/vader) zonder/met conditionering
 - ▶ HLA identieke stamceltransplantatie (broer/zus/vreemde donor)
- ▶ Gentherapie

Neonatale screening: TREC screening - Goedkeuring: 9/10/2021!



Casus 2 zussen

Oudste zus – 18 jaar

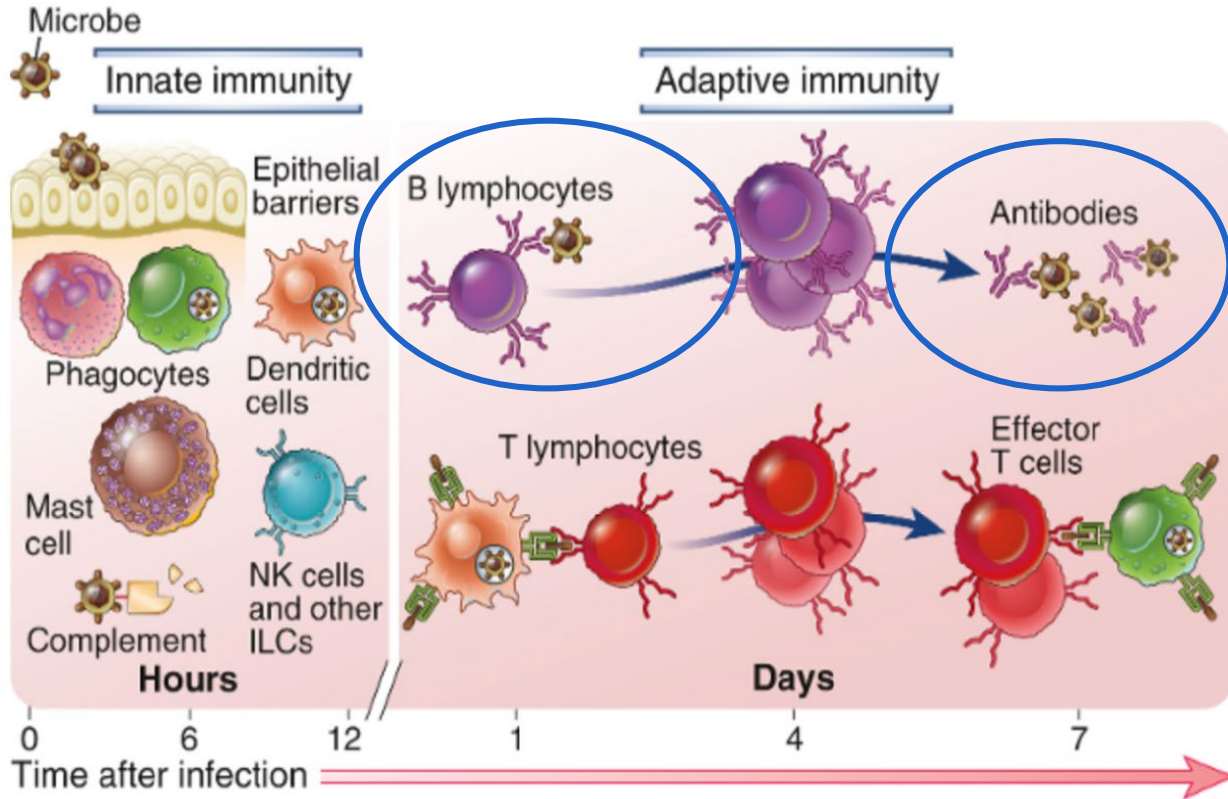
- ▶ Kleuter: recidiverende otitiden, sinusitis/bronchitis
 - ▶ R/ maandelijks antibiotica PO/IV
- ▶ Bronchiëctasieën

Jongste zus – 12 jaar

- ▶ Kleuter: chronische rhinitis
- ▶ Uitgebreide VZV infectie (4 jaar)
- ▶ 12 jaar: progressieve spierzwakte in onderste ledematen, moeilijk stappen, vermoeidheid++, ptose en diplopie
 - ▶ *Myasthenia gravis (acetylcholine esterase antistoffen +)*

Immunologische uitwerking

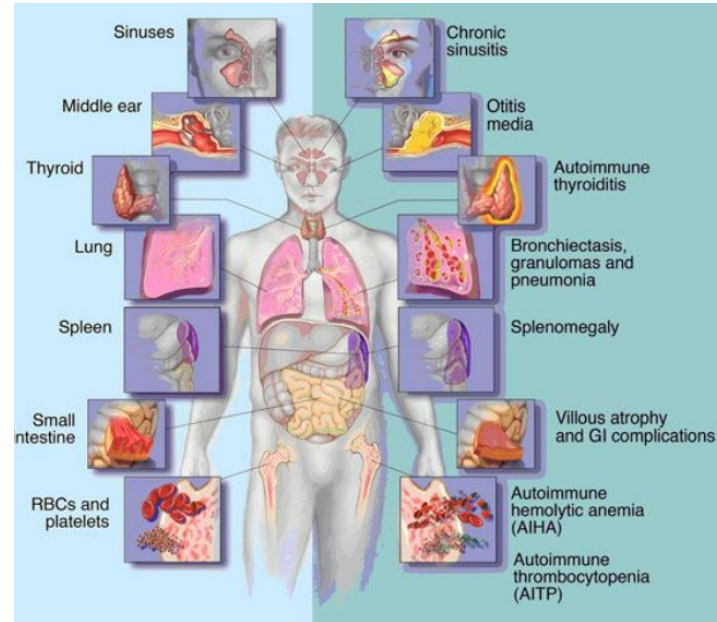
- ▶ Totale WBC: 6820/ μ L (4500-12000)
 - ▶ neutrofielen: 3300 - lymfocyten: 1690 - eosinofielen:358 – monocytën 850/ μ L
- ▶ Normaal eiwit en albumine
 - ▶ **IgG: 3,5 g/L (4.7-11.9)**
 - ▶ IgG2: 1.3 g/L (0.98-4.8)
 - ▶ IgG3: 0.668 g/L (0.15-1.49)
 - ▶ **IgA: < 0.2 g/L (0.5-1.66)**
 - ▶ **IgM: < 0.2 g/L (0.27-0.74)**
- ▶ **T en B lymfocyten typering:**
 - ▶ **T cellen (CD3+): 85% : 1370/ μ L (ref: 800-3500)**
 - CD4+ T cells: 659/ μ L (ref: 400-2100) – 60% memory, 32% naïve
 - CD8+ T cells: 575/ μ L (ref: 200-1200) – 32% memory, 63% naïve
 - ▶ **B cellen: 1% (8-24%), 17/ μ L (200-600/ μ L)**
 - 93% naïve B cellen (IgD+/CD27-)
 - 50% transitional B cellen (CD24++/CD38++)
 - 2% marginale zone B cellen (IgD+/CD27+)
 - **1.5% memory B cells (IgD-/CD27+)**
- ▶ Onvoldoende antilichaamproductie na pneumo 23 vaccin (ongeconjugerd vaccin)
(= specifieke pneumococce AL deficiëntie)



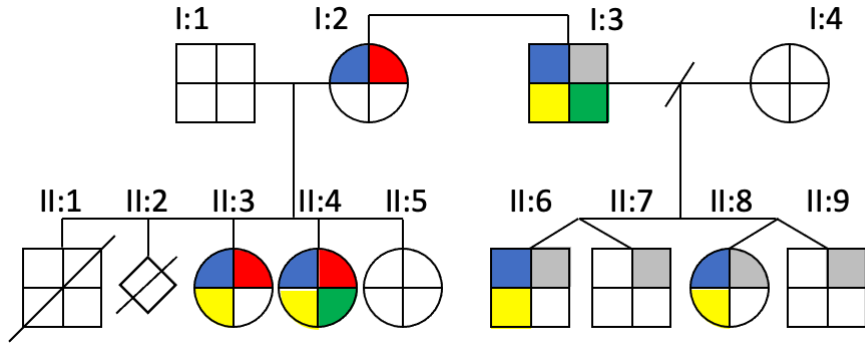
B cel lymfopenie, afwijkende B cel uitrijping, verlaagd IgG, IgA, IgM, specifieke pneumococcen AL deficiëntie

Common variable immune deficiency (CVID)

- ▶ ↓ totaal IgG en ↓IgA of ↓ IgM
EN
- ▶ onvoldoende vaccinatierespons
(= pneumococcon AL deficiëntie)
of ↓ B cel uitrijping
- ▶ exclusie van T cel stoornis, secundaire AL stoornis (bv medicatie)
- ▶ patiënt ouder van 2-4j
- ▶ Kliniek: Leeftijd: 6 -10 j en 26 - 40 j
 - ▶ Niet enkel infecties!

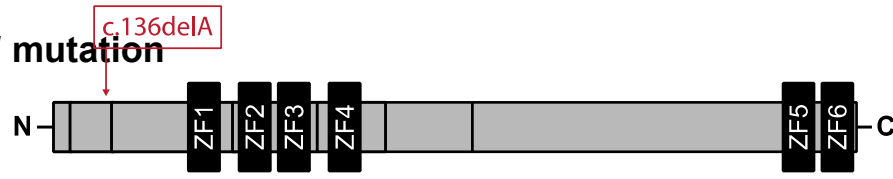


	No.	% of cohort (n = 623)	Chapel et al. (8) (n = 334)	Quinti et al. (20) (n = 224)	Wehr et al. (21) (n = 303)	Farmer et al. (24) (n = 205)
Infection only	199	31.9	26%	NR	NR	NR
Non-infectious complication	424	68.1	74%	NR	NR	NR

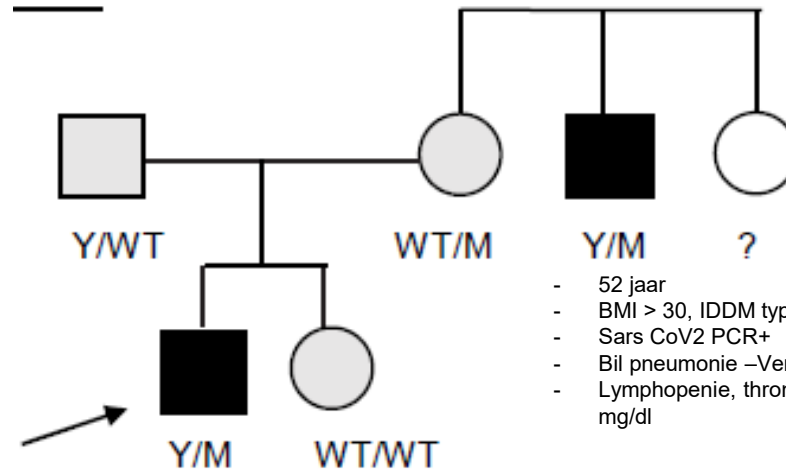


- Mutation
- Immunological lab abberancies
- Recurrent infections
- Autoimmunity
- Unknown status
- Wild type or normal status

IKZF1 mutation



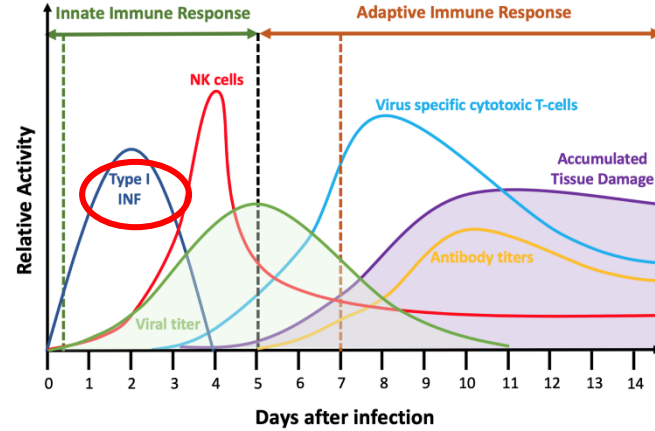
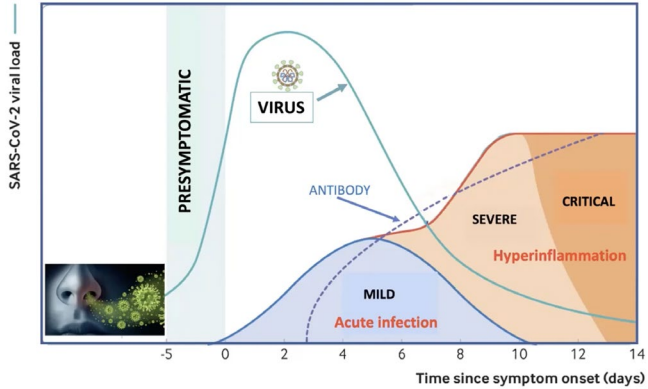
Een familie met ernstige COVID-19



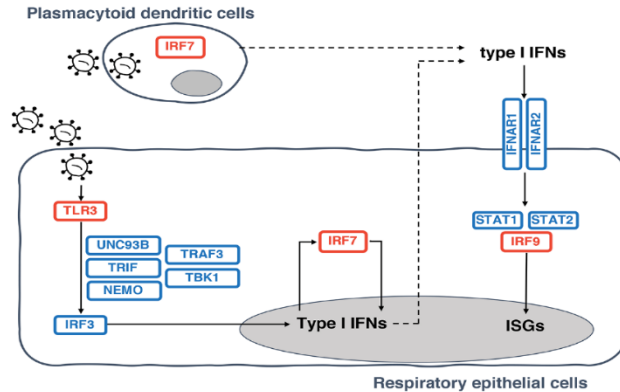
- 52 jaar
- BMI > 30, IDDM type 2
- Sars CoV2 PCR+
- Bil pneumonie –Ventilatie - 11 d ICU
- Lymphopenie, thrombocytopenie, CRP:325 mg/dl

- 12 jaar
- Sars CoV2 PCR+
- Bil pneumonie – 02 – 3 d ICU
- Lymphopenie, thrombocytopenie, CRP: 135 mg/dl

Immunologisch antwoord na Sars-Cov2 infectie



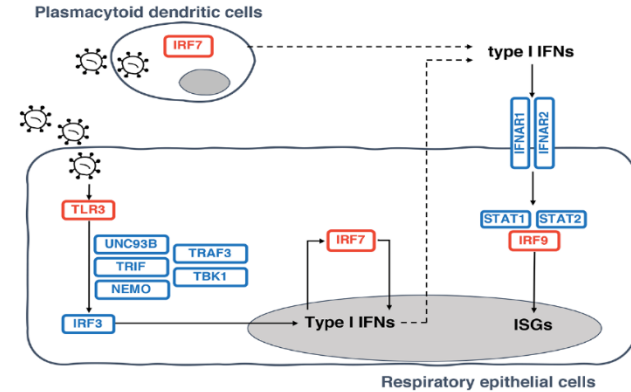
BMJ 2020 ; 371 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>



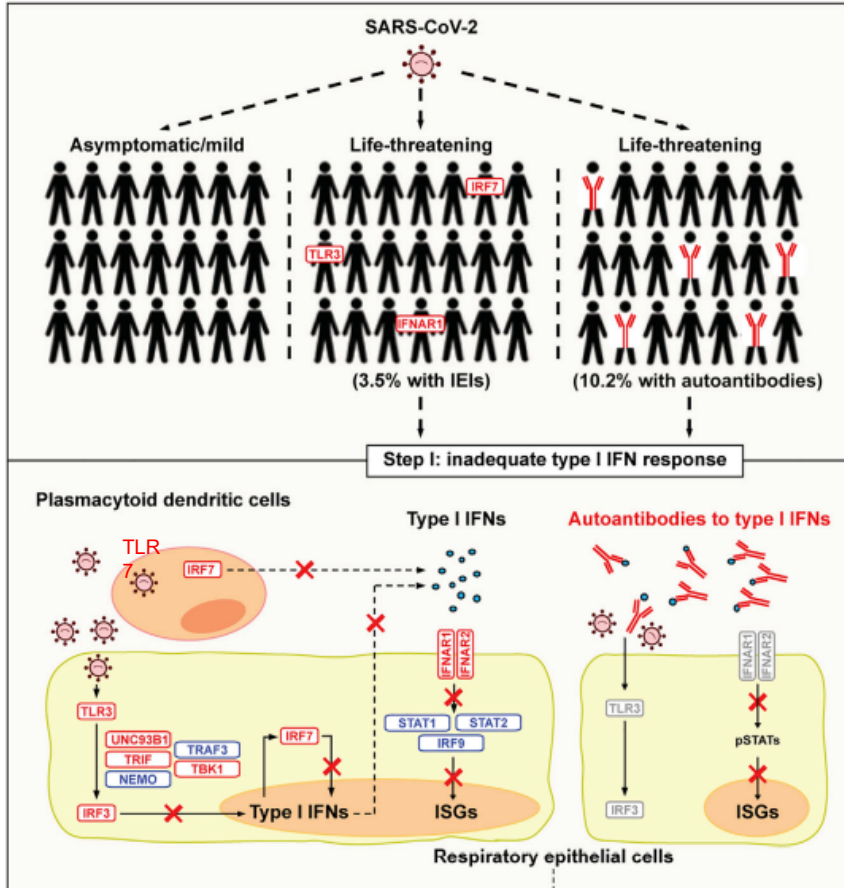
Zhang Q., Science 2020
Brodin P. Nat Med 2021

Ernstige virale infecties en aangeboren immuunstoornissen (1-2%)

Outcome	Pathogen (condition)	Gene
Susceptibility	Influenza virus (severe pneumonia)	<i>IRF7</i>
		<i>IRF9</i>
		<i>TLR3</i>
	Rhinovirus (severe pneumonia)	<i>IFIH1</i>
	Herpes simplex virus 1 (encephalitis)	<i>UNC93B1</i>
		<i>TLR3</i>
		<i>TRIF</i>
		<i>TRAF3</i>
		<i>TBK1</i>
		<i>IRF3</i>
		<i>SNORA31</i>
	Herpes simplex virus 1, influenza virus, norovirus (brainstem encephalitis)	<i>DBR1</i>
	Beta-papillomavirus (skin warts and cancer)	<i>TMC6</i>
		<i>TMC8</i>
		<i>CIB1</i>
		<i>SH2D1A</i>
	Epstein-Barr virus (hemophagocytosis, lympho-proliferation, lymphoma, hypogammaglobulinemia)	<i>XIAP</i>
		<i>ITK</i>
		<i>MAGT1</i>
		<i>CD27</i>
<i>CD70</i>		
Varicella-zoster virus (disseminated disease)		<i>POLR3A</i>
		<i>POLR3C</i>
Human herpes virus-8 (Kaposi sarcoma)		<i>TNFRSF4</i>
Cytomegalovirus (disseminated disease)		<i>NOS2</i>
Hepatitis A virus (fulminant hepatitis)		<i>IL18BP</i>
Live-attenuated measles or yellow fever vaccine (disseminated disease)	<i>IFNAR1</i>	
	<i>IFNAR2</i>	
	<i>STAT2</i>	
	<i>IRF9</i>	
Resistance	Human immunodeficiency virus	<i>CCR5</i>
	Norovirus	<i>FUT2</i>



**Gelijkaardig
genetische defecten
bij ernstige COVID-
19?**

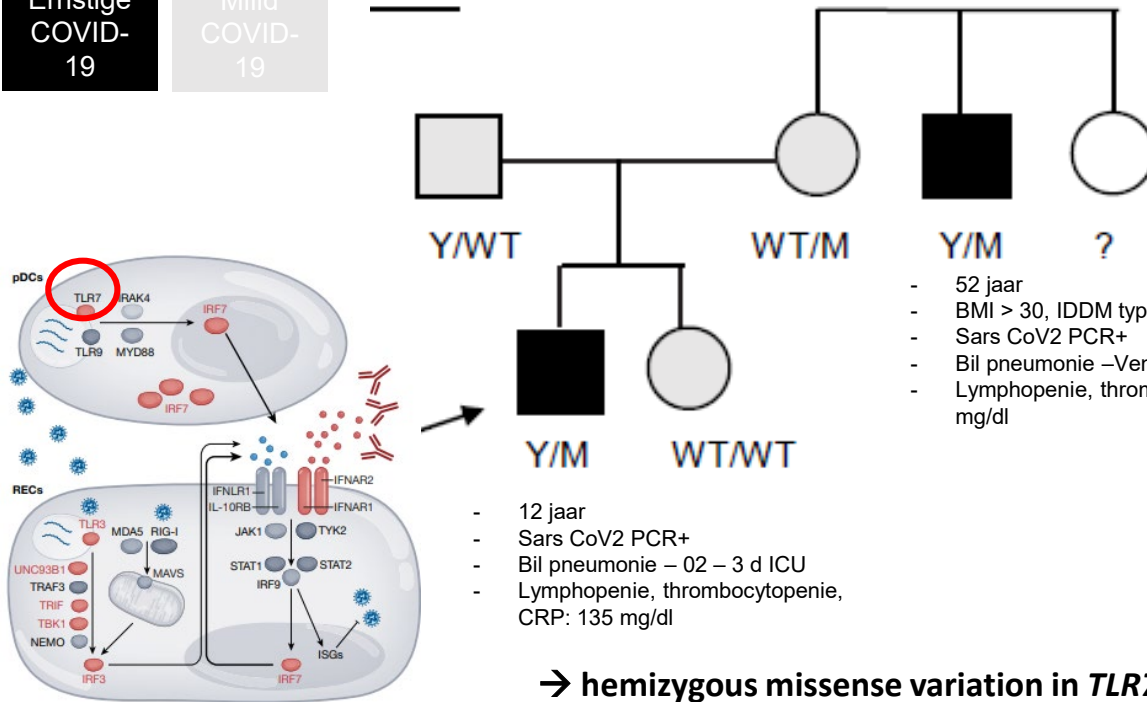


- 20% idiopatische ernstige COVID19: ↓ type I IFN productie/ signalisatie
- ✓ 5% genetische defecten in type I IFN signalisatie
- ✓ 10-15% auto-antilichamen tegenover type I IFN (>95% mannen)
- Type I interferon: cruciale immuunrespons tgo Sars-CoV2 tijdens acute fase

Een familie met ernstige COVID-19

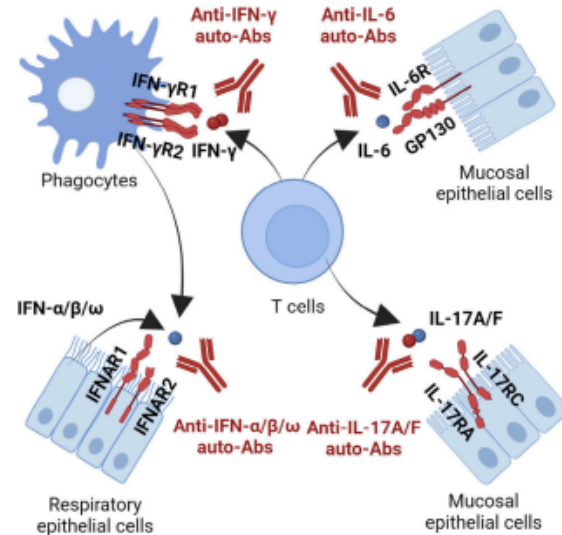
Ernstige COVID-19

Mildd COVID-19



Auto-immune antilichamen: phenocopies of Inborn Errors of Immunity

- ▶ **Veralgemeende mycobacteriële ziekte (MSDM)**
 - ▶ Auto-AL tgo **IFN- γ** (2003)
- ▶ **Mucocutane candidiasis**
 - ▶ Auto-AL tgo **IL-17A en IL-17F** (2010)
- ▶ **Invasieve Staphylococcen infectie**
 - ▶ Auto-AL tgo **IL-6** (2008)
- ▶ **Sars-Cov2 en Influenza**
- ▶ **Ernstige reactie na Yellow fever vaccin**
 - ▶ Auto-AL tgo type I (**IFN-a,b,w**) (2020)(2022)
- ▶ Diagnose: ELISA
- ▶ Preventie: vaccinatie
- ▶ R/ interferon b, monoclonale AI, antivirale R/, AL depletie

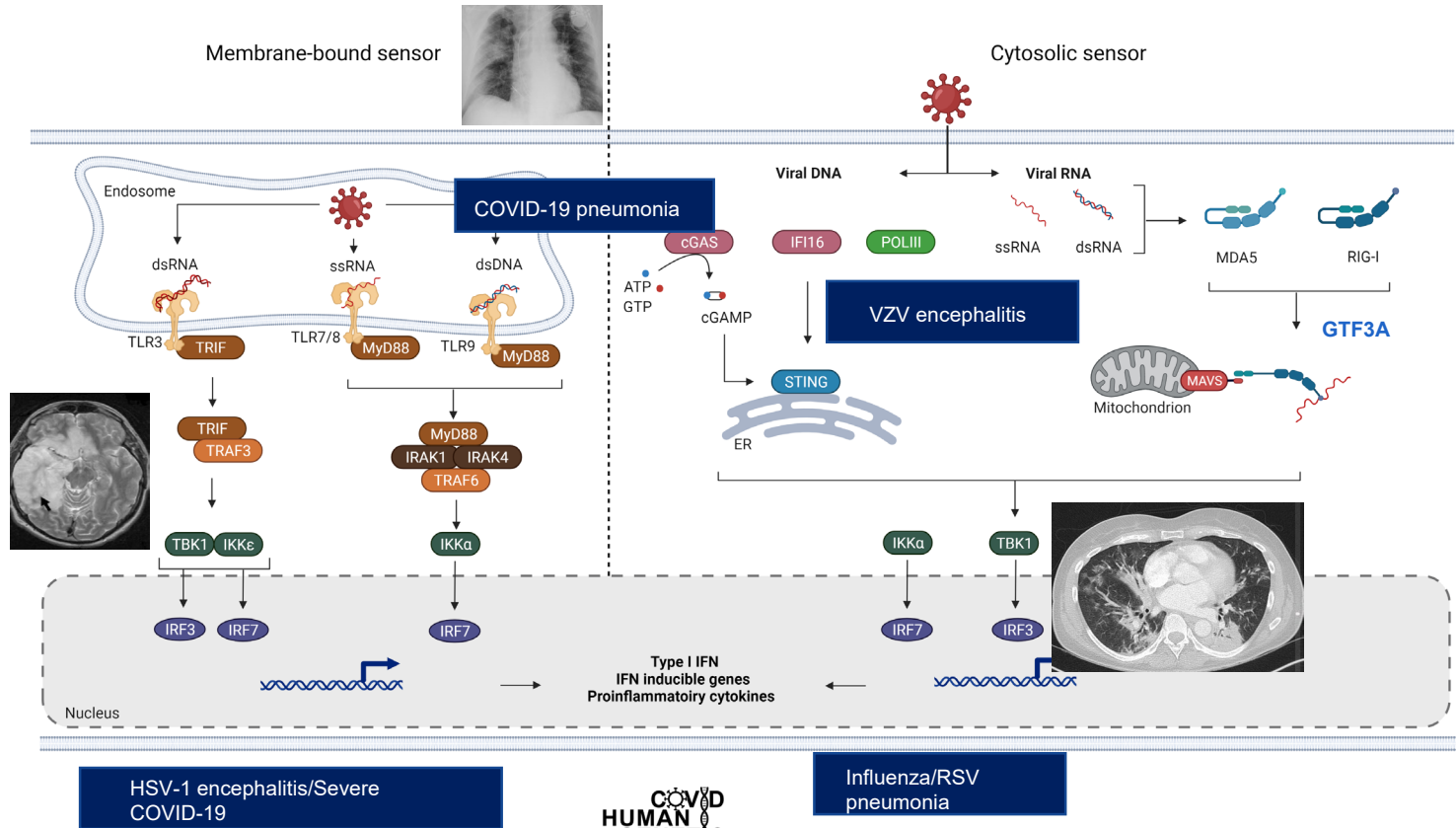


Puel A., Bastard P., Bustamante J, Casanova JL JEM 2022
Zhang et al., J Exp Med 2022
Bastard P, JEM, 2021

Table 1. Genetic, demographic, and clinical features of IRF7-deficient patients

Feature	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
IRF7 variants (NM_001572)	p.(Phe410Val); p.(Gln421Ter)	p.(Pro364AlafsX38); p.(Pro364AlafsX38)	p.(Asp117Asn); p.(Met371Val)	p.(Glu28Gln; Ala62Thr); p.(Glu28Gln; Ala62Thr)	p.(Ala280GlyfsX12); p.(Ala280GlyfsX12)	p.(Ala280GlyfsX12); p.(Ala280GlyfsX12)	p.(Trp91Ter); p.(Trp91Ter)
Age at onset	2.5 yr	49 yr	50 yr	29 yr	38 yr	31 yr	6 mo
Ancestry (Residence)	France	Italy (Belgium)	Turkey	Iran	Sweden/Finland (Sweden)	Sweden/Finland (Sweden)	Belgium
Viral susceptibility	Influenza	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	Influenza; SARS-CoV-2; TBE virus	RSV; influenza; adenovirus
BMI (kg/m²)		30.0	27.3	29.4	23.4	22.0	
Risk factors		Obesity	None		None	None	
Outcome	Alive and well at age 14 yr	Alive and well at age 50 yr	Alive and well at age 51 yr	Died from COVID-19 at age 29 yr	Alive and well at age 39 yr	Alive and well at age 32 yr	Alive and well at age 5 yr
Vaccinations	Influenza since 2014; COVID-19 since 2021			Not applicable	Influenza since 2021; COVID-19 since 2021	Influenza since 2021; COVID-19 since 2021	Influenza since 2021; COVID-19 since 2021
Reference	Ciancanelli et al, 2016	Zhang et al, 2020	Zhang et al, 2020				

Inborn errors in innate immune sensing en invasive virale infecties



Casus: 15 jaar

- ▶ Acute hoofdpijn, braken, N. Facialis paralyse, diplopie, subfebrilitas
- ▶ Labo: milde neutrofilie, verhoogd CRP, sedimentatie
- ▶ CSF: WBC 120/ μ L (85 % PMN), glucose: normal, eiwit: 113 mg/dl (15-50), albumin: 87 mg/dl (10-35), IgG: 12 mg/dl IgM:2,1 mg/dl IgA: 2,4 mg/dl, virale/bacteriële kweken/PCR: neg
 - ▶ **aseptische meningo-encephalitis**
- ▶ R/ Steroiden , nieuwe episode na stop steroiden
 - ▶ 4 opstoten aseptische meningitis
 - ▶ R/ plasmaferese, immunosuppressive (MMF)

Voorgeschiedenis

- ▶ 5 j : recurrent otitis, acute mastoiditis R/ AB
- ▶ 14 j : Purpurische rash onderste ledematen

Huidbioptie: **leucocytoclastische vasculitis**

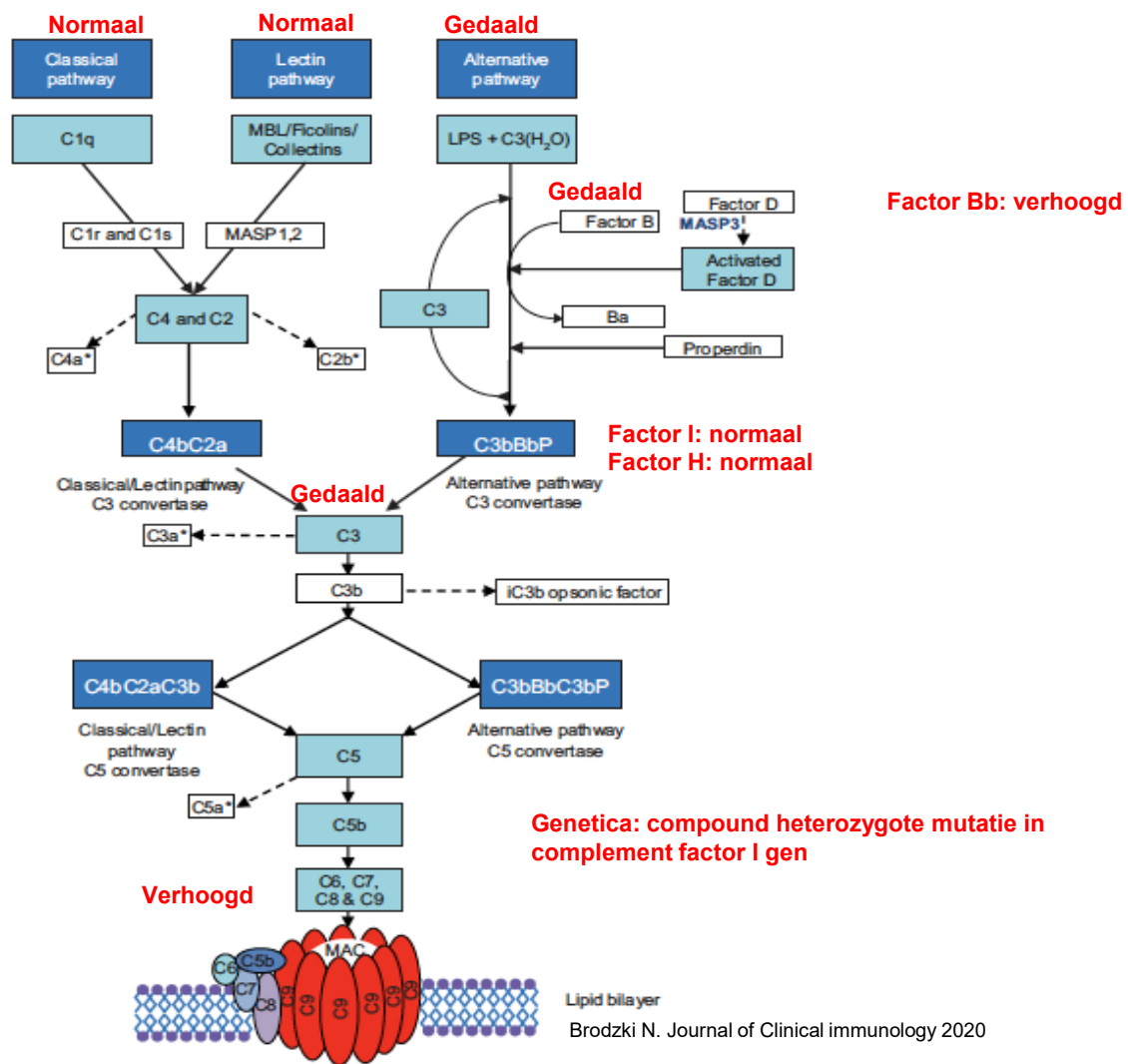
- ANA 3+, anti-ds DNA, ENA : neg
- ANCA, anticardiolipin, lupus anticoagulans : neg
- C3 : 0,6 g/l (0,9-1,8) C4 : 0,1 (0,1 – 0,4)

- ▶ Familiaal: negatief



	patient	reference
KLASSIEKE PATHWAY		
CH 50	97	80 – 120 %
C3	51	72 – 156 mg/dl
C3d	< 0,4	< 1,2 mg/dl
C3d/C3	0	< 1,4
C4	19	10 – 46 mg/dl
ALTERNATIEVE PATHWAY		
AP 50	0	17 – 45 %
Factor B	1	8 – 21 mg/dl
Factor Bb	0,89	<0,15 ng/dl
Factor H	460	360 – 680 mg/l
Factor I	55	25 – 44 mg/l
LECTINE PATHWAY		
MBL concentratie	790	750-2750 ng/ml
TERMINALE PATHWAY		
sMAC	1281	<314 ng/ml

IT



Factor I deficiëntie

Characteristic	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D	Patient E	Patient F	Patient G
Sex	Female	Female	Male	Male	Female	Female	Female
Age of onset	3 mo	7 y	3 y	12 y	11 y	13 y	16 y
<i>CFI</i> mutation	Homozygous. c.257G>A p.(C86Y)	Compound heterozygous. c.355G>T p.(G119*) Exon deletion 2-13	Homozygous. c.257G>A p.(C86Y)	Compound heterozygous. c.1367G>T p.(W456L) Exon deletion 2-13	Homozygous. c.1015C>T p.(R339*)	Compound heterozygous. c.1367G>T p.(W456L) c.772G>A p.(A258T)	Compound heterozygous. c.1019T>C p.(I322L) c.1571A>C p.(D524V)
	Tortajada et al ⁸	New	Tortajada et al ⁸	Bienaime et al ⁵	New	Bienaime et al ⁵ and Kavanagh et al ⁴	Haerynck et al ⁹ Fremaux- Bacchi et al ¹
Clinical features	Infectious	Infectious	Infectious	Infectious	Infectious/ Autoimmune	Autoimmune	Autoimmune
	<i>S pneumoniae</i> meningitis	<i>N meningitidis</i> meningitis	<i>S pneumoniae</i> , <i>S pyogenes</i> meningitis	<i>S pneumoniae</i> otitis and bacteremia	Vasculitis (cutaneous, cerebral), <i>S pyogenes</i> bacteremia, <i>N</i> <i>meningitidis</i> meningitis	Bickerstaff encephalitis, leukocytoclastic vasculitis	Aseptic meningoencephalitis, leukocytoclastic vasculitis

Complementstoornissen: Fotosensitive rash, lupus-like vasculitis (anti dsDNA neg!)



Een falend immuunsysteem

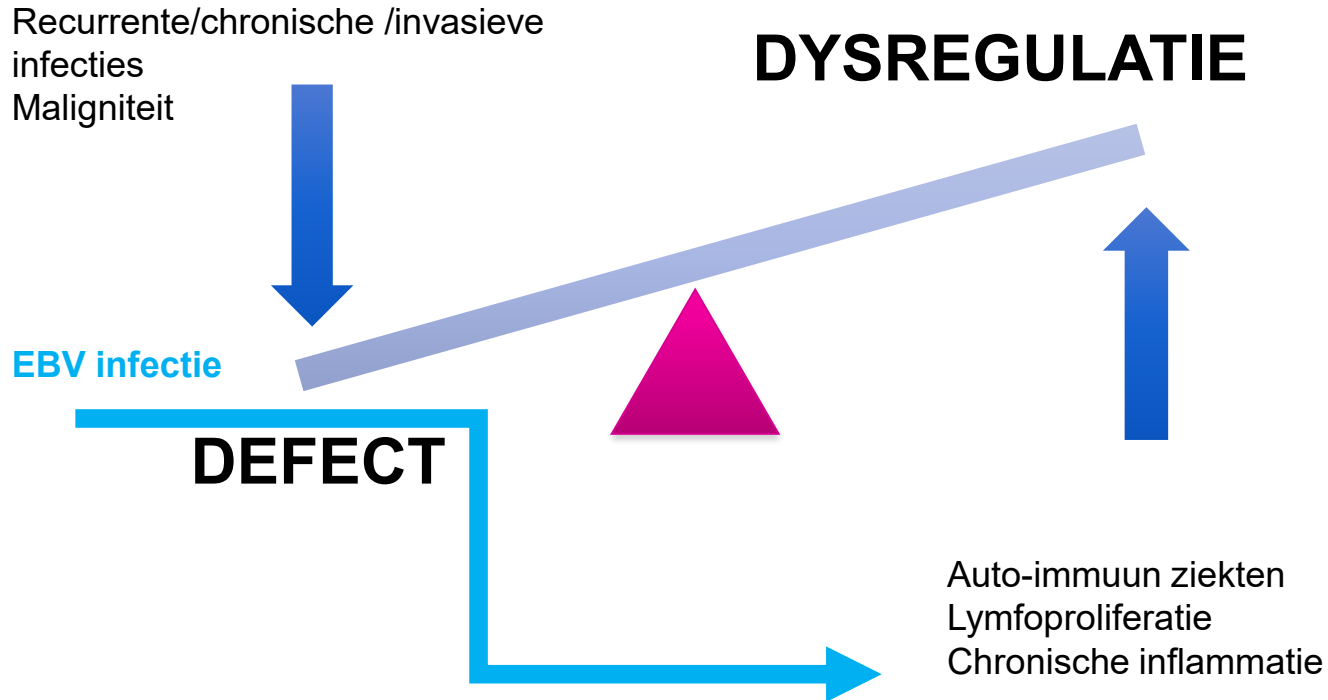
Recurrente/chronische /invasieve
infecties
Maligniteit

DYSREGULATIE

EBV infectie

DEFECT

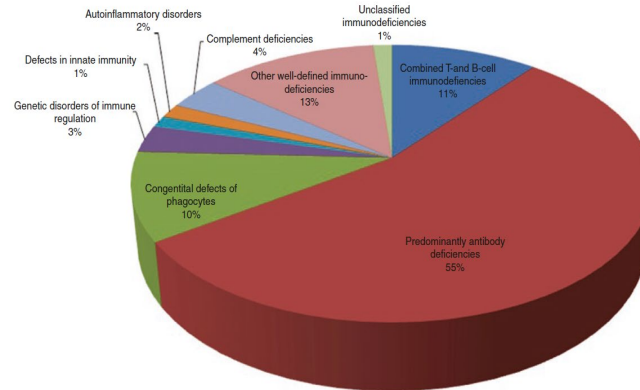
Auto-immuun ziekten
Lymfoproliferatie
Chronische inflammatie



10 groepen 'inborn errors of immunity' (IEI)

International Union of Immunological Societies (IUIS)

Immunodeficiency (Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity)	Immunodeficiencies with associated or syndromic defects of cellular immunity	Predominantly antibody deficiencies
Immune dysregulation syndrome	Defects in phagocyte number or function (neutropenia and neutrophil dysfunction)	Defects in intrinsic and innate immunity
Autoinflammatory syndromes	Complement deficiency	Phenocopies
	Bone Marrow Failure syndromes	



ESID register
www.esid.org

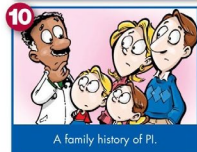
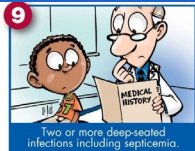
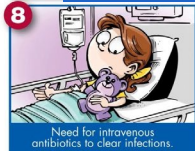
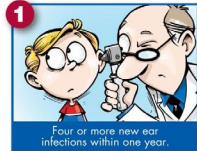
Incidentie: 1/2000 – 1/10 000 (CF: 1/2500)
Europa: 25 000 patiënten
België: 2500 patiënten (?) (5000 pt?)
(Kinderen EN volwassenen)

485 verschillende types PID/IEI

*Tangye SG et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2020.
 *Tangye SG et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. J Clin Immunol. 2021.
 * Bousfiha et al. JoCI Oct 2022

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. 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.



Presented as a public service by:



These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2016 Jeffrey Modell Foundation. For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: info4pi.org

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency FOR ADULTS

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. 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.

- Two or more new ear infections within 1 year.
- Two or more new sinus infections within 1 year, in the absence of allergy.

AUTOIMMUNITEIT? INFLAMMATIE? MALIGNITEIT?

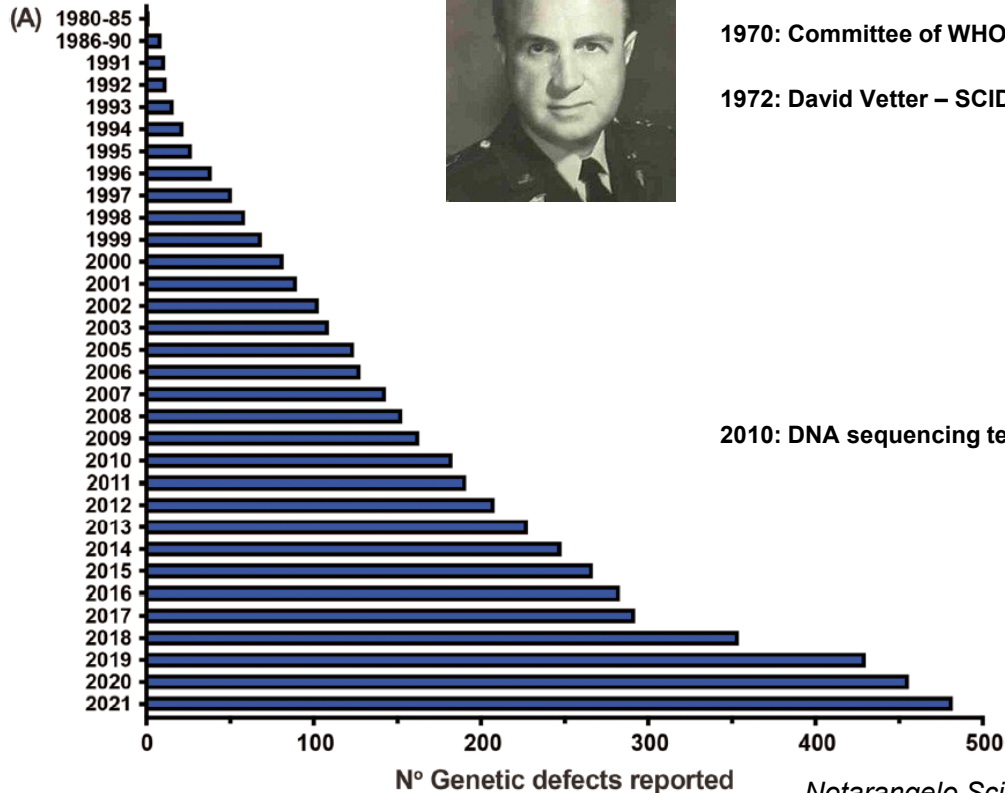
- Recurrent need for intravenous antibiotics to clear infections.
- Recurrent, deep abscesses of the skin or internal organs.
- Persistent thrush or fungal infection on skin or elsewhere.
- Infection with normally harmless tuberculosis-like bacteria.
- A family history of PI.

Presented as a public service by:



These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2016 Jeffrey Modell Foundation. For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: info4pi.org

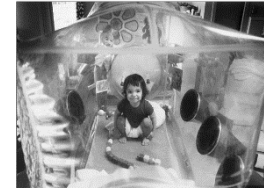
Primaire Immuundeficiënties (PID) → Inborn Errors of Immunity (IEI)



1952: Bruton's disease (X-gebonden agammaglobulinemie)

1970: Committee of WHO: 16 soorten immuundefecten

1972: David Vetter – SCID – BUBBLE boy syndrome



2010: DNA sequencing technologie

2022: 485 genetische defecten

Notarangelo Sci Immunol 5, July 2020

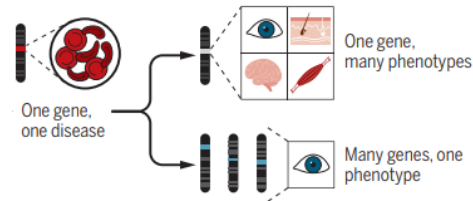
Tangye S. JoCI 2022

Bousfiha JoCI 2022

Inborn errors of immunity: non-mendelian disease

- ▶ XL, AR, AD
- ▶ Loss-of-function versus gain-of function
- ▶ Haplo-insufficiëntie – Dominant negatief

- ▶ Incomplete penetrantie
- ▶ Variabele expressie
- ▶ Moleculaire karyotypering
- ▶ Targeted sequencing
- ▶ Whole exome sequencing (500 genen)



5 classes



Benign



Likely benign
> 90% certainty



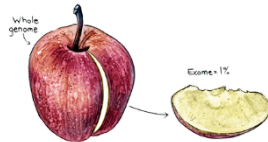
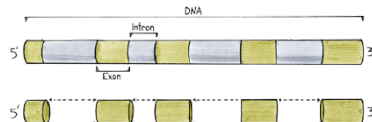
Uncertain
significance



Likely pathogenic
> 95% certainty



Pathogenic



Copyright © 2012 University of Washington

30% monogenisch defect

Basis immunologische screening

Eerste lijn

- ▶ WBC differentiatie (Lymfo, neutro, mono, eosino), Hb, Bp
- ▶ Totaal EW, albumine, CRP
- ▶ Transaminasen, nierfunctie
- ▶ Totaal IgG, IgA, IgM (HERHAAL LABO!)

Tweede lijn

- ▶ B en T cel subset: B lymfocyten (CD19+) , T lymfocyten (CD3+), Th cellen (CD3+/CD4+), Tc cellen (CD3+/CD8+), NK cellen (CD3-/CD56+)
- ▶ T cel uitrijping: enkel bij vermoeden van SCID en ernstige T cel stoornis
- ▶ B cel uitrijping: naive/memory B cellen: bij vermoeden van CVID
- ▶ >1 jaar: IgG2, IgG3
- ▶ Vaccinatiestatus: >2 jaar: pneumococcon AL respons na pneumo 23 vaccin, tetanos AL, VZV IgG
- ▶ CAVE: serologie niet betrouwbaar – PCR!
- ▶ HIV Ag
- ▶ Complement:
 - ▶ complement C3, C4
 - ▶ Totaal hemolytisch complement (CH50)
 - ▶ Alternatieve complement activatie (AP50)
 - ▶ Mannose bindend lectine

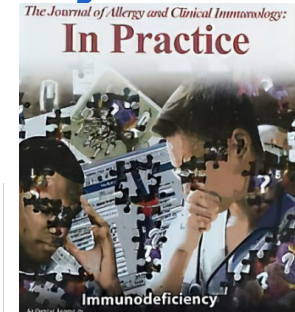
Conclusies 1: PID 'more than meets the eye'

- ▶ Mild verloop/ normale basis immuunscreening sluit PID niet uit
- ▶ Niet enkel infecties
 - ▶ Auto-immuniteit/autoinflammatie/ lymfoproliferatie/maligniteit als enig symptoom
- ▶ Vroegtijdige diagnose → Prognose!
- ▶ Cruciale rol van huisarts/kinderarts – multidisciplinair team
- ▶ Type micro-organisme → specifiek immuundefect
- ▶ Tijdsverloop infectie: innate versus adaptieve immuunstoornis



Conclusies 2: Belang van moleculaire diagnose bij PID

- ▶ Genetische diagnose bij 30% van de PID patiënten
- ▶ Familiale genetische counseling
 - ▶ Herhalingsrisico,
 - ▶ Zwangerschapsbegeleiding
- ▶ Screening naar complicaties
 - ▶ Autoimmunitet, oncologische complicaties
- ▶ Nieuwe therapie – specifiek gerichte therapie – volwassen PID patiënten
- ▶ Beter inzicht in immunologische kennis
 - ▶ PID patiënten: ‘Experiments of nature’
 - ▶ Translationeel onderzoek: ‘From bed to bench and back again’



PID Research Lab

Levi Hoste
 Lisa Roels
 Leslie Naesens
 Veronique Debacker
 Karlien Claes
 Sylvie De Buck
 Simon Tavernier

VIB

Cedric Bosteels
 Niels Vandamme
 Karel Van Damme
 Elizabeth De Leeuw
 Jozefien Declercq
 Yvan Saeyes
 Rudi Beyaert
 Bart Lambrecht

ULB

Patrick Stordeur

CMGG (genetics)

Lynn Backers
 Kathleen Claes
 Marieke De Bruyne
 Lore Pottie

COVIDHGE consortium

Qian Zhang
 Paul Bastard
 Emmanuelle Jouanguy
 Shen-Ying Zhang
Jean-Laurent Casanova

UZ Gent / CPIG

Victoria Bordon
 Joke Dehoorne
 Petra Schelstraete
 Julie Willekens
 Heidi Schaballie
 Tessa Kerre
 Bart Lambrecht
 Carolien Bonroy
 Arnaud Vanlander
 Patrick Verloo
 Ciel Devriendt
 Steven Callens



Alle patiënten, families, gezonde controles, paramedici

filomeen.haerynck@uzgent.be

pirl@uzgent.be

VRAGEN?

VOOR ONLINE DEELNEMERS:

U KUNT STEEDS VRAGEN STELLEN VIA DE CHATFUNCTIE.

DEZE VRAGEN WORDEN VERZAMELD DOOR DE MODERATOR EN SAMEN MET DE VRAGEN UIT DE ZAAL VOORGELEGD AAN DE SPREKER.

INFECTIES BIJ VOLWASSENEN ALS MANIFESTATIE VAN EEN ONDER- LIGGENDE IMMUNITEITSSTOORNIS

PROF. DR. RIK SCHRIJVERS
UZ LEUVEN

Infecties bij volwassenen als manifestatie van een onderliggende immunestoornis

Casussen – patronen – *signature* infecties

11 mei 2023

Rik Schrijvers, MD PhD

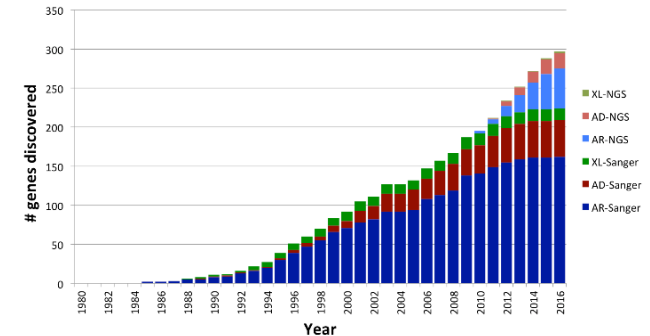
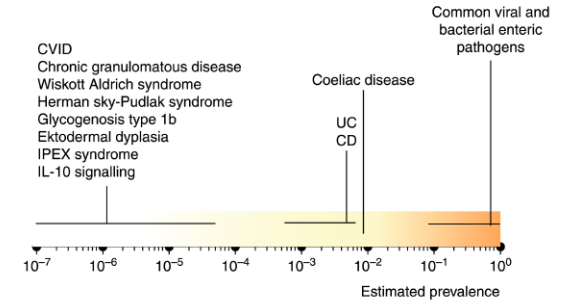
Onderzoeksgroep Allergie en Klinische Immunologie, KU Leuven

Algemeen interne geneeskunde, UZ Leuven

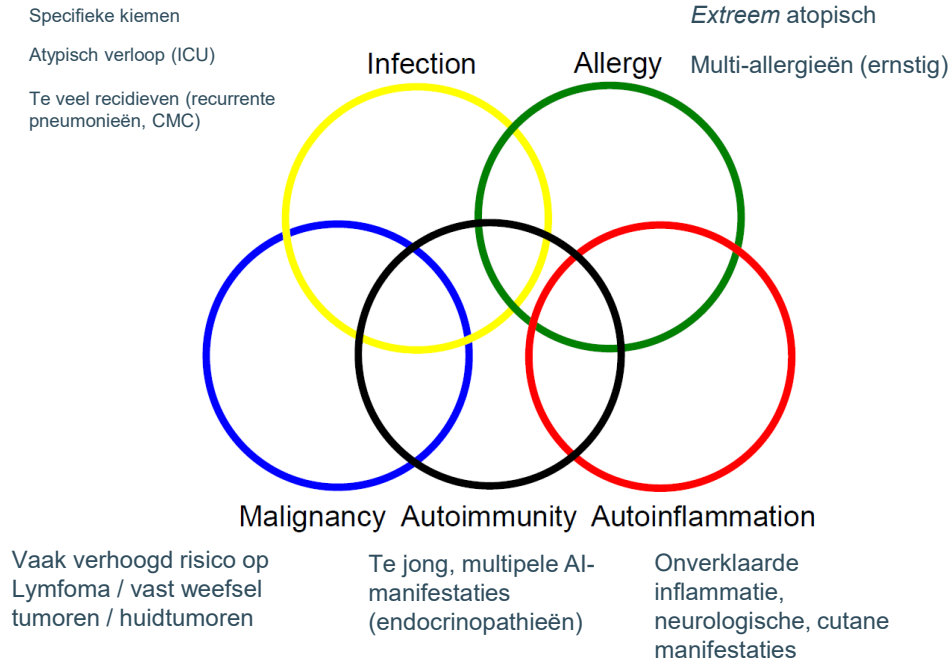


Primaire immuundeficiënties

- **Heterogene groep** van >500 aandoeningen.
- Aantasting in 1 of meerdere componenten van het immuunsysteem
- **Aangeboren** >> **verworven** (somatische mutaties, Good syndroom, AI-mediated mimics, ...)
... in feite alles wat niet secundair is ...
- **Prevalentie: wellicht onderschat** 1:10.000 tot 1:2500 (all severities)
- **Meestal geen gekende genetische oorzaak.** Nazicht zinvol: behandeling korte/lange termijn, counseling, etiologische behandeling in zeldzame gevallen
- **Childhood-onset > adult-onset** (maar cave vroegere *schijnbaar* ongerelateerde elementen: AIHA/ITP, ...)
- **Klassieke PIDs: bijna steeds met infecties**



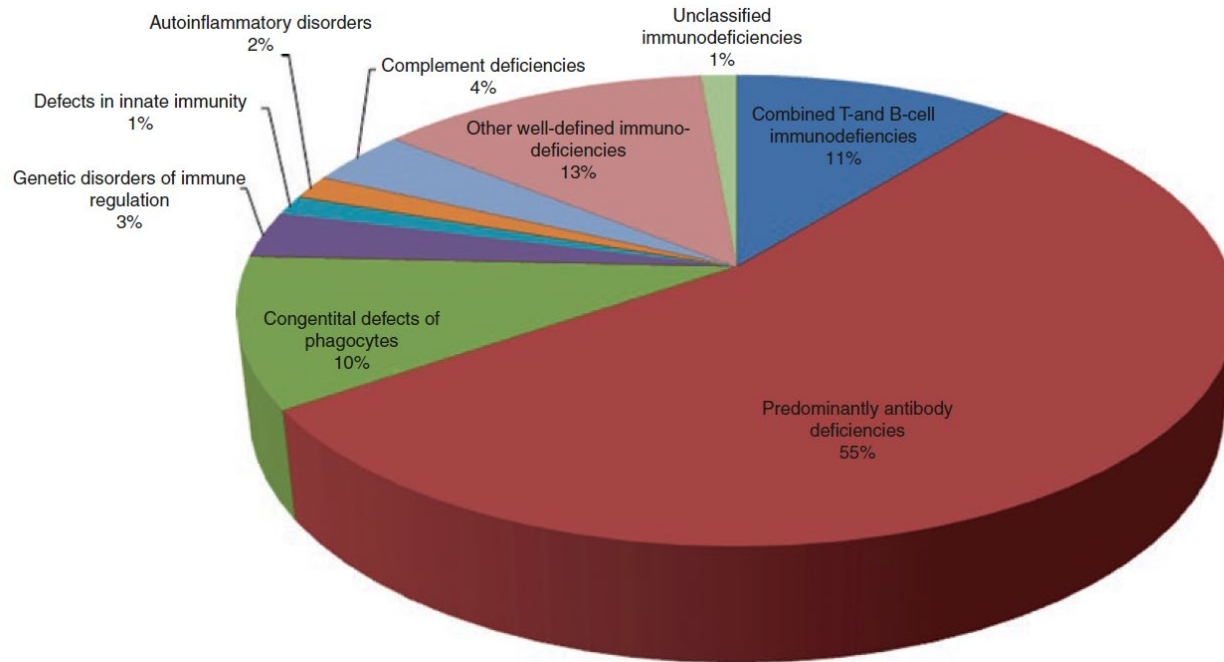
Mix van mogelijke manifestaties... vaak te ernstig, te frequent, en/of te jong...



Voorbeelden van primaire immuundeficiënties

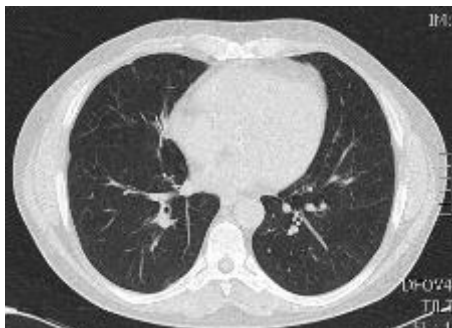
- Te frequent of te ernstig verloop van klassieke infecties
- Atypische infecties (ongewone locatie, weinig virulente kiem, ...)

Humorale immuundeficiënties



Casus

- M 51j
- Pneumonie (hospitalisatie) op 41j
- Nadien jaarlijks respiratoire infectie (hoge koorts, sinusitis, antibiotica nood)



IgG	*	0.60	g/L	7.51 - 15.60
Subklassen				
IgG1	*	< 0.81	g/L	4.90 - 11.40
IgG2	*	< 0.25	g/L	1.50 - 6.40
IgG3	*	< 0.08	g/L	0.20 - 1.10
IgG4	*	< 0.060	g/L	0.080 - 1.400
IgA	*	< 0.07	g/L	0.82 - 4.53
IgA d.m.v. R.I.D.	*	0.000	g/L	0.820 - 4.530
IgM	*	< 0.04	g/L	0.46 - 3.04

B-lymfocyten

Totaal CD19(+)	11.0	%	5.0 - 20.0
Totaal CD19(+)	0.162	10**9/L	0.082 - 0.476

B cel subpopulaties

CD27(-) IgM(+) IgD(+)	(*)	50.0 % van B-cellen (58-72%)	naïeve B-cellen
CD27(+) IgM(+) IgD(+)	(*)	36.1 % van B-cellen (13-21%)	IgM-memory B-cells (marginal-zone like B-cells)
CD27(+) IgM(-) IgD(-)	(*)	5.9 % van B-cellen (9-19%)	IgG-memory B-cells (switched memory B-cellen - smB)

Casus

- V30j,
- 14j: pancytopenie, diffuse adenopathieën (reactive folliculaire hyperplasie), splenomegalie, nodulaire longletsels (APO inconclusief)
- 16j: splenectomie owv massieve hemolyse (APO granulomen)
- **17j:** hypogammaglobulinemie (**IgG 1.54 g/L**, IgA 0 g/L IgM 0.27 g/L)
- 18j: recurrente LWI
- **23j: overwelming pneumonie – IZ – ECMO ... en start IVIG**
- 27j: chronische leverfunctiestoornissen, fibro metavir F3 (11.3 kPa), APO geen aanknopingspunten.
- 27j: GLILD
- 28j: chronische diarree (verhoogde CD8 count)
- Familiaal 2 gezonde kinderen, overig negatief.
- Genetica: WES UZL, NIH negatief ...



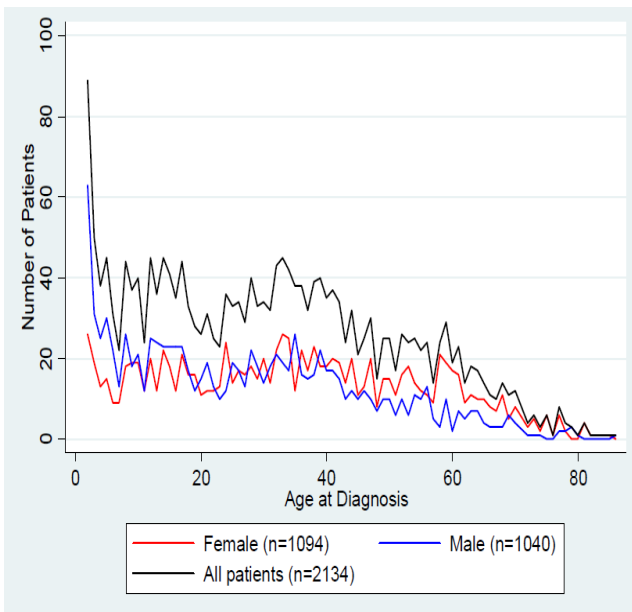
Common Variable Immunodeficiency (CVID)

- Prevalence 1:25,000 (?)
- ~21% van PIDs zijn “CVID”
- Diagnostic (ESID) criteria:
 - **≥ 1 of the following:**
 - Increased susceptibility to infection
 - Autoimmune manifestation(s)
 - Granulomatous disease
 - Unexplained polyclonal lymphoproliferation
 - Affected family member with antibody deficiency
 - **AND** IgG (<2.5%) AND low IgA (low/nl IgM)
 - **AND** poor response to vaccines and/or low switched memory B cells (< p30)
 - **AND** no secondary hypogammaglobulinemia, >4y, no severe T-cell deficiency (≥2 of following in adults: CD4⁺ <200, naive CD4 <10%, absent T-cell proliferation)

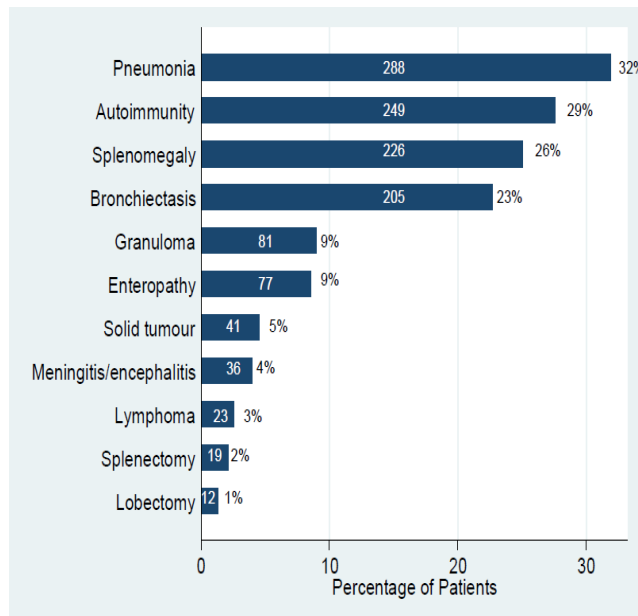
Common Variable Immunodeficiency (CVID)

- Prevalence 1:25,000 (?)
- ~21% van PIDs zijn “CVID”
- Diagnostic (ESID) criteria:
 - **≥ 1 of the following:**
 - Increased susceptibility to infection
 - Autoimmune manifestation(s)
 - Granulomatous disease
 - Unexplained polyclonal lymphoproliferation
 - Affected family member with antibody deficiency
 - **AND IgG (<2.5%) AND low IgA** (low/nl IgM)
 - **AND** poor response to vaccines and/or **low switched memory B cells** (< p30)
 - **AND** no secondary hypogammaglobulinemia, >4y, no severe T-cell deficiency (≥2 of following in adults: CD4⁺ <200, naive CD4 <10%, absent T-cell proliferation)
- Etiologie: meestal ongekend (maar 5-20% monogenetisch, bv NFKB1, NFKB2, CTLA4, ... en vanaf dan ook niet meer als CVID te beschouwen)

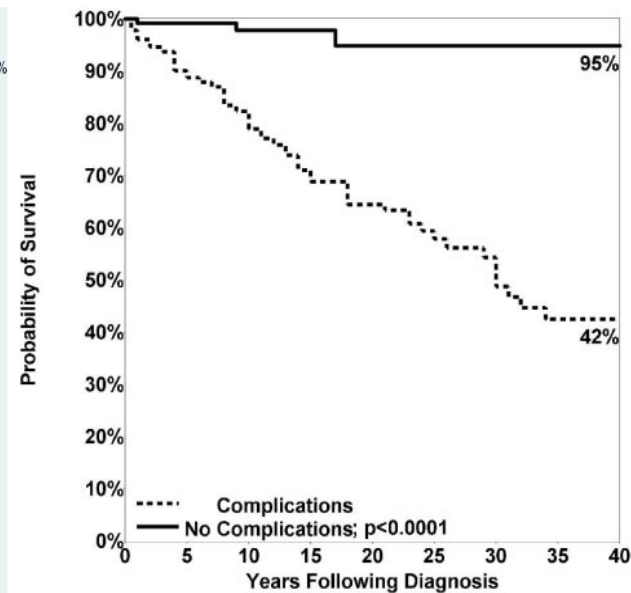
Common Variable Immunodeficiency



Onset in all age groups



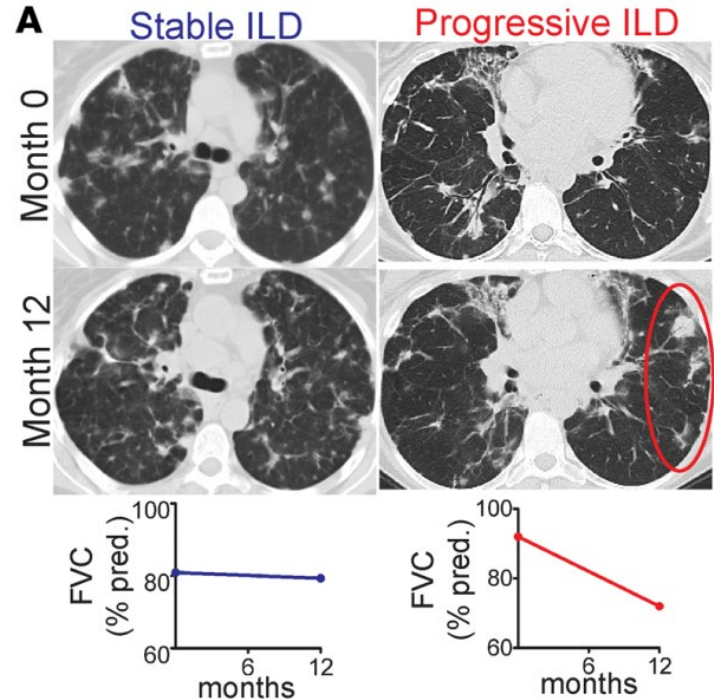
Co-morbidities in 2 out of 3



Comorbidities are a negative prognostic factor

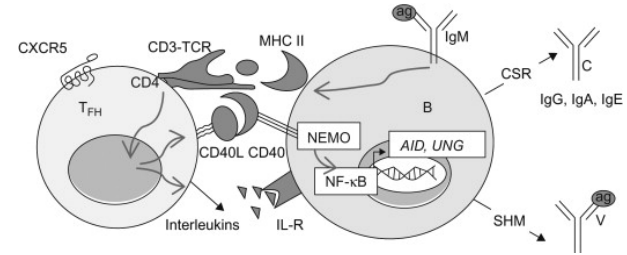
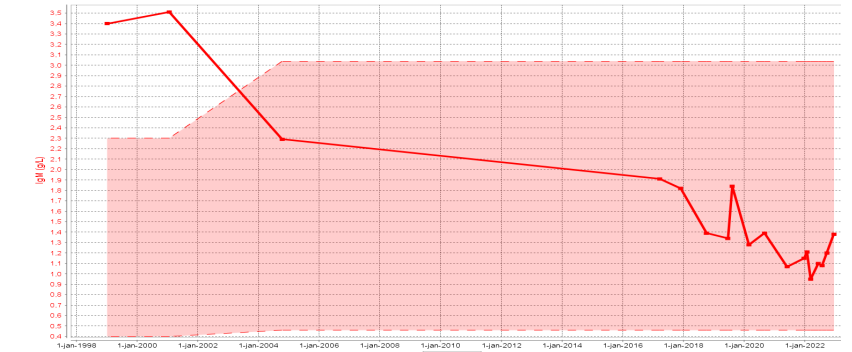
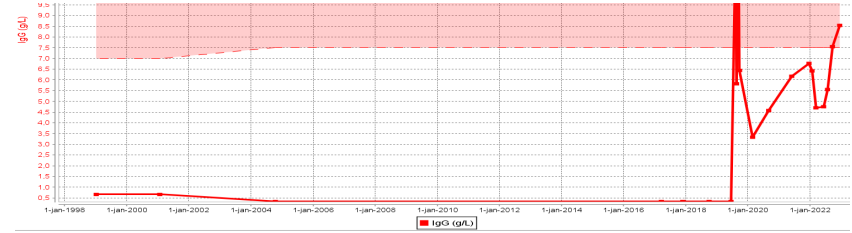
Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD)

- 5-22% of CVID patients
- Reduced life-expectancy
- British Lung Foundation: “*distinct clinico-radio-pathological ILD occurring in patients with CVID*”
- *Umbrella* definition
 - **Symptoms:** cough and dyspnea (fever and pleuritic chest pain rarely)
 - **Histology:** Variable (Lymphocytic interstitial pneumonia, follicular bronchitis/bronchiolitis and granulomatous inflammation, others)
 - **Radiology:** Scattered nodules with areas of consolidation and ground glass (no specific/consistent CT criteria).
- Multi-systemic disease, accompanied by other co-morbidities (splenomegaly, diffuse adenopathy, autoimmune cytopenias, GI-tract and liver disease)



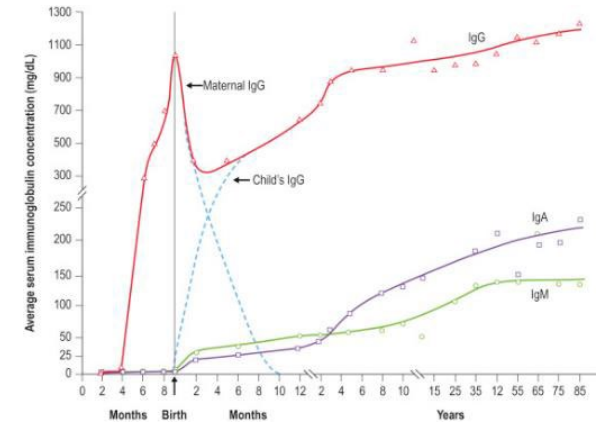
Klasse switch defect

- M
 - 26j: pneumonie
 - 39j: afwezig IgG/A, verhoogd IgM
 - 47j: pneumonie
 - 55j: 4x pneumonie
 - 56j: XL hyper IgM syndroom
-
- CD40 ligand (CD40L) deficiëntie
 - CAVE
 - *Cryptosporidium cholangitis*
 - PJP



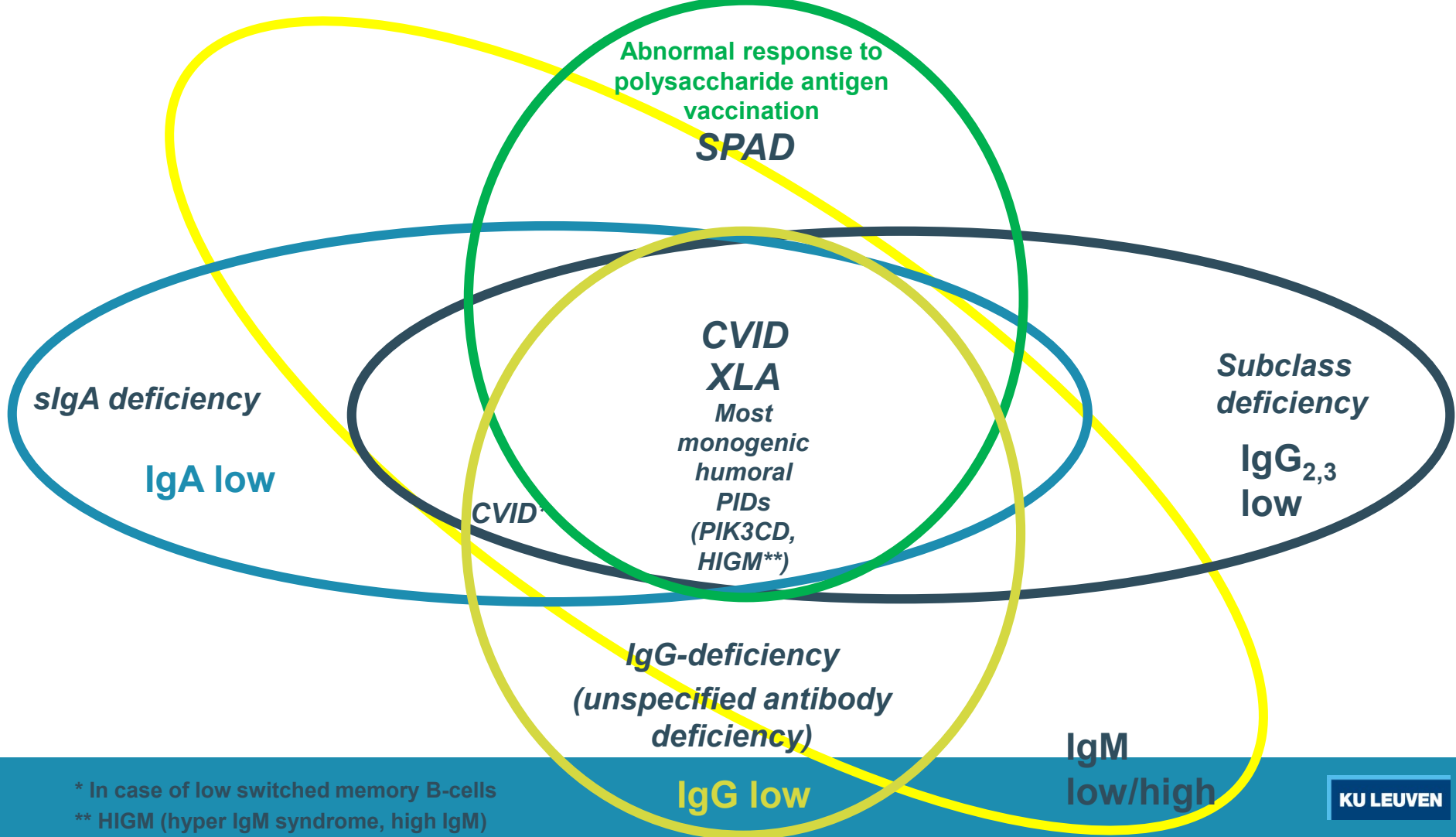
Hypomorphic mutations allow for late(r)-onset

- **M49**
- 2017 Recurrent upper respiratory tract infections
- 2018 Admission for bilateral pneumonia
 - Hypogammaglobulinemia (**IgG 1.2 g/L**, nl range 7-15 g/L)
 - Diagnosis of **CVID**
- Childhood: **Pneumonia, meningitis**
- 2009: **Gamma-globuline fraction 1.8 g/L** (8.1 – 13.7)
- 2020: **0.00 B-cells**
- No BTK expression in monocytes (flow cytometry)
- Genetics: deletion exon 16-18 in BTK
- Diagnosis: *leaky* X-linked agammaglobulinemia (XLA)



Specifieke polysacchariden antistofdeficiëntie (SPAD)

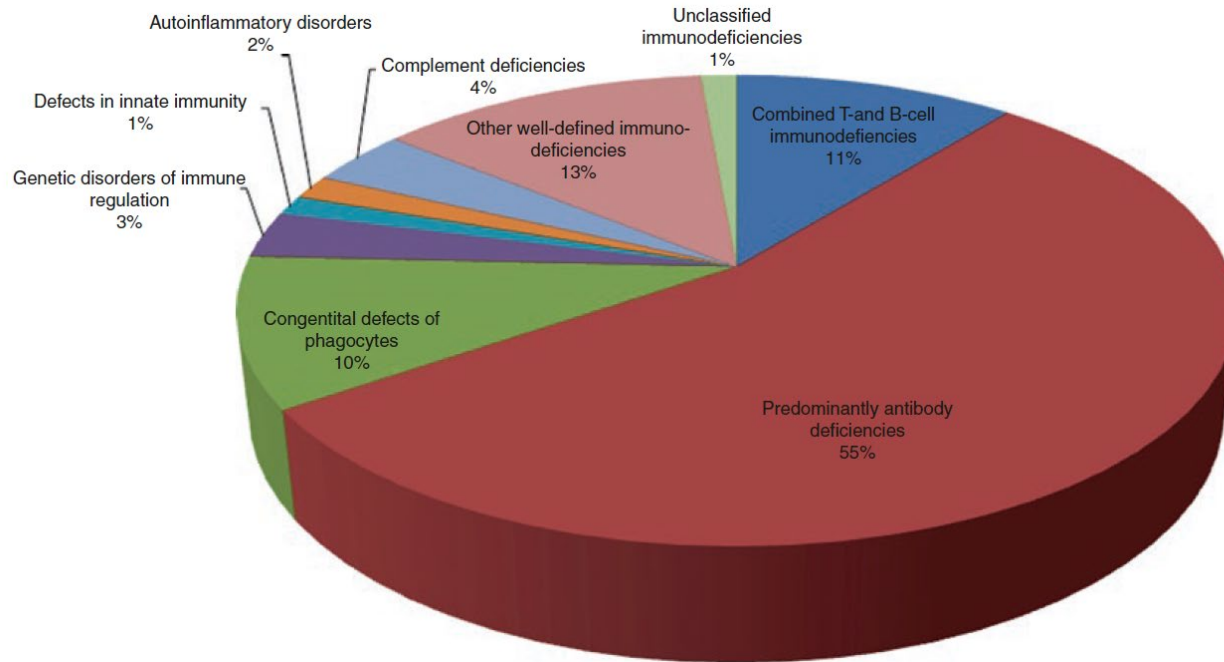
- Afwijkende respons na vaccinatie met polysaccharide antigeen (Pneumovax23, Typhim Vi)
- SPAD kan deel uitmaken van breder humoraal immuundefect (ikv CVID, ...)
- SPAD kan ook op zichzelf bestaan
 - normale waarden voor alle immunoglobuline dosages (IgG/IgG₂/IgG₃, IgA, IgM)
 - Mild fenotype: recurrenente LWI (URTI > LRTI)
 - *Afwijkende vaccinatierespons vormt criterium voor terugbetaling IVIG/SCIG*
(cave overinterpretatie)



* In case of low switched memory B-cells

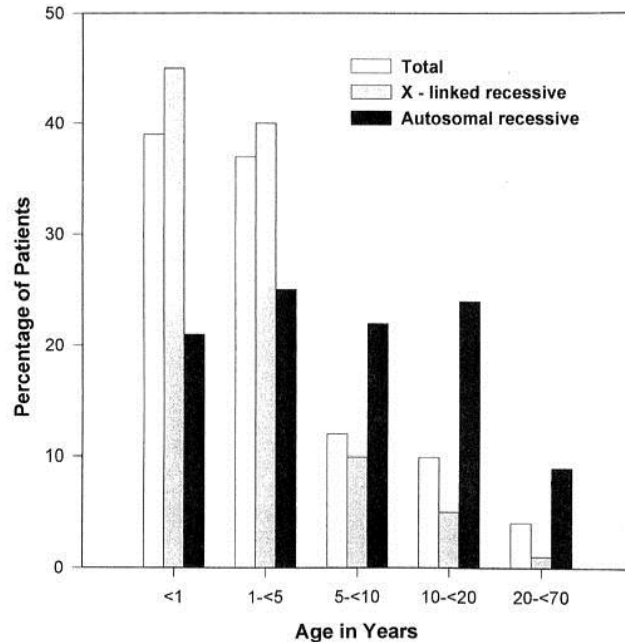
** HIGM (hyper IgM syndrome, high IgM)

Recurrente pyogene infecties (met/zonder inflammatie)

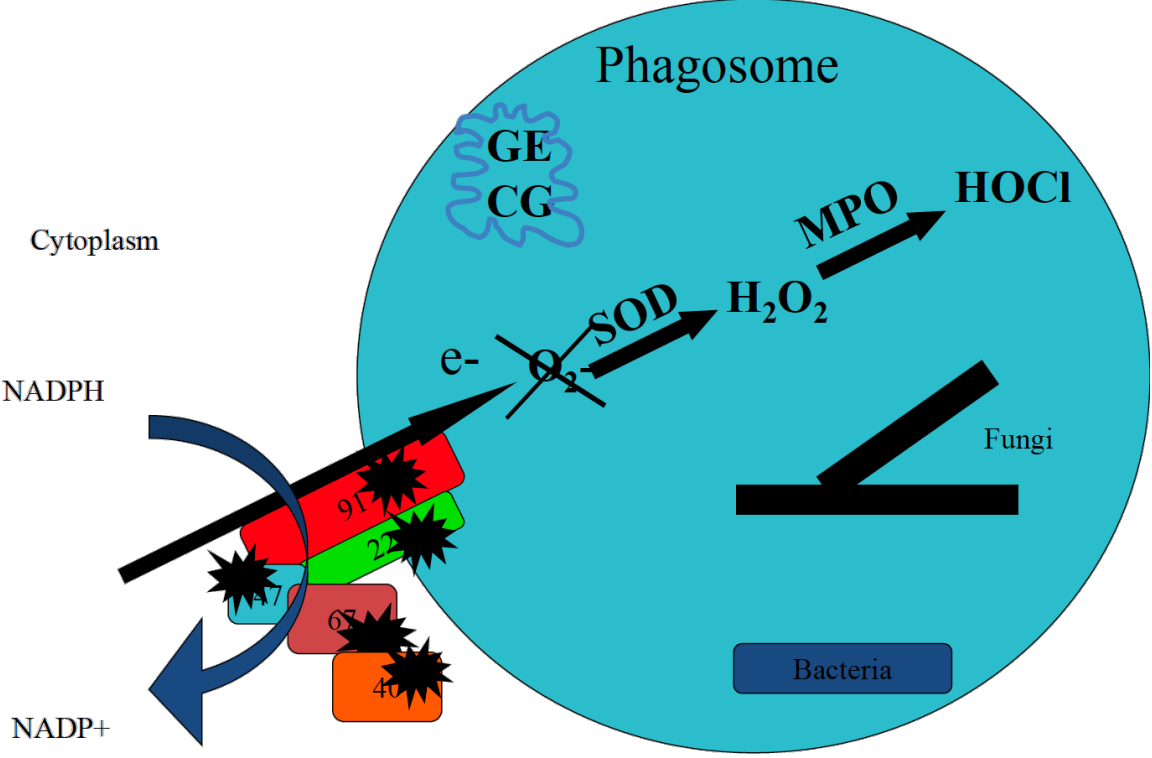


Chronisch granulomateuse ziekte (CGD)

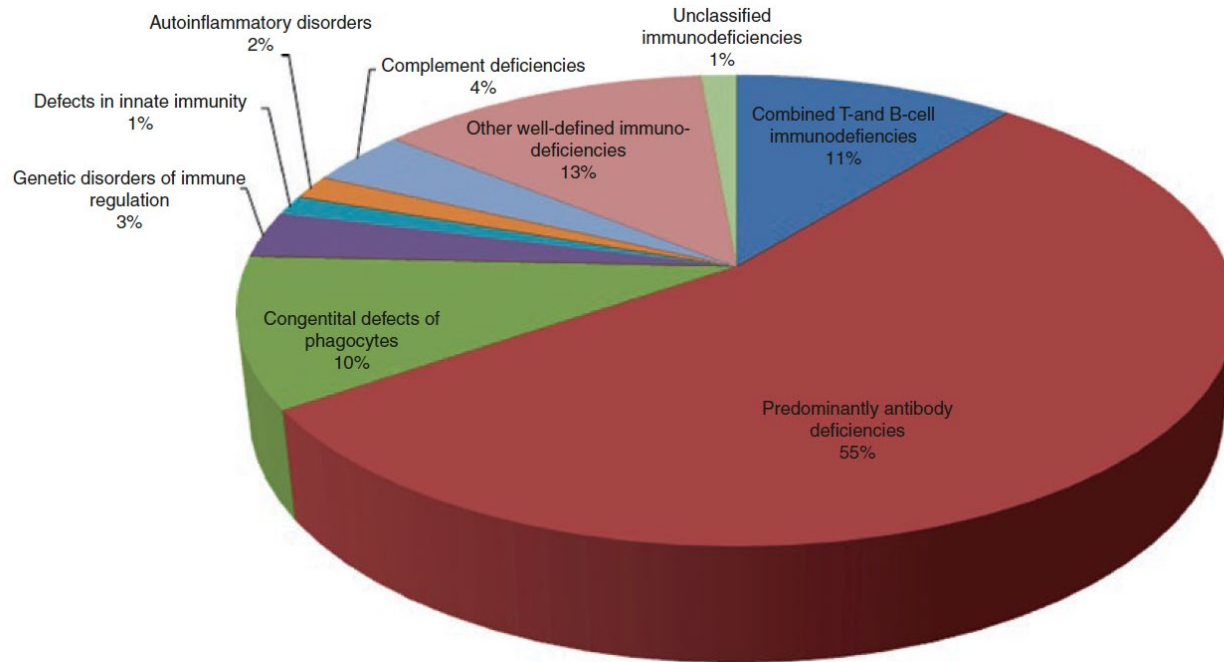
- Kinderen, zeldzaam adult-onset
- Infecties
 - *S. aureus*
 - *S. marescens*
 - *B. cepacia*
 - *Aspergillus spp*
 - *Nocardia spp*
 - *Salmonella spp*
 - *BCG spp*
- Gastrointestinale problematiek
- Granulomateus lijden
- Auto-immuniteit
- Gestoorde wondheling
- Soms ook geïsoleerd verhoogde vatbaarheid voor NTM



Chronisch granulomateuse ziekte (CGD)



Infecties die steeds aan een PID moeten doen denken



Meningococcal infection

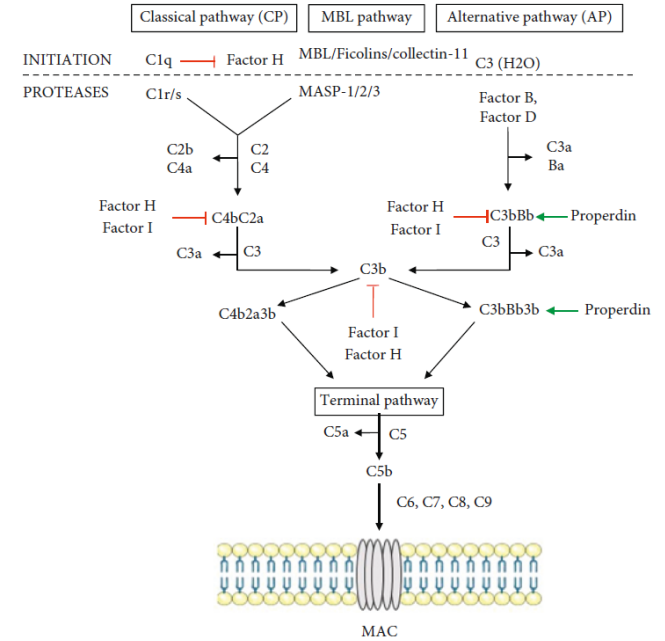
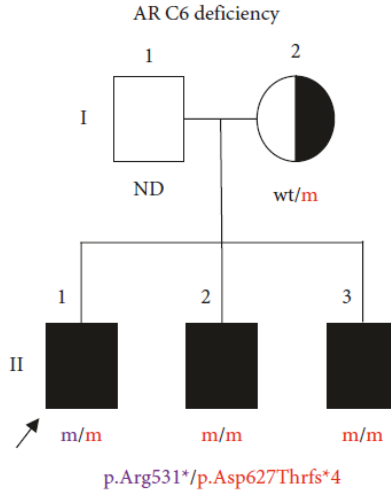


TABLE 1: Summary of demographic, clinical, and complement levels in the index patient and relatives (ND: not determined).

	II.1 (index)	I.2	II.2	II.3
Age	19 years	38 years	18 years	11 years
Infections	Meningococcal sepsis	—	—	—
Classical complement pathway activity (%; 66–113)	<12.5	—	—	—
Alternative complement pathway activity (%; 20–60)	0	—	—	—

Test	Result	Components missing
CH50	Very low/absent	C1q/t/s, C2, C4
AP50	Very low/absent	Factor B, D, properdin
CH50 and AP50	Very low/absent Low + low C3 level	C3, C5-9 Factor H, I

Disseminated NTM infection

Case Reports > Am J Dis Child. 1976 Apr;130(4):433-6.

doi: 10.1001/archpedi.1976.02120050091018.

Fatal disseminated BCG infection. An investigation of the immunodeficiency

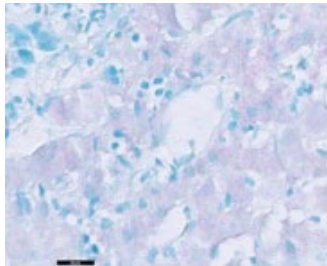
J Passwell, D Katz, Y Frank, Z Spirer, B E Cohen, M Zipirkowski

Journal of Clinical Immunology
https://doi.org/10.1007/s10875-022-01320-7

ORIGINAL ARTICLE

A Novel Homozygous Stop Mutation in *IL23R* Causes Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease

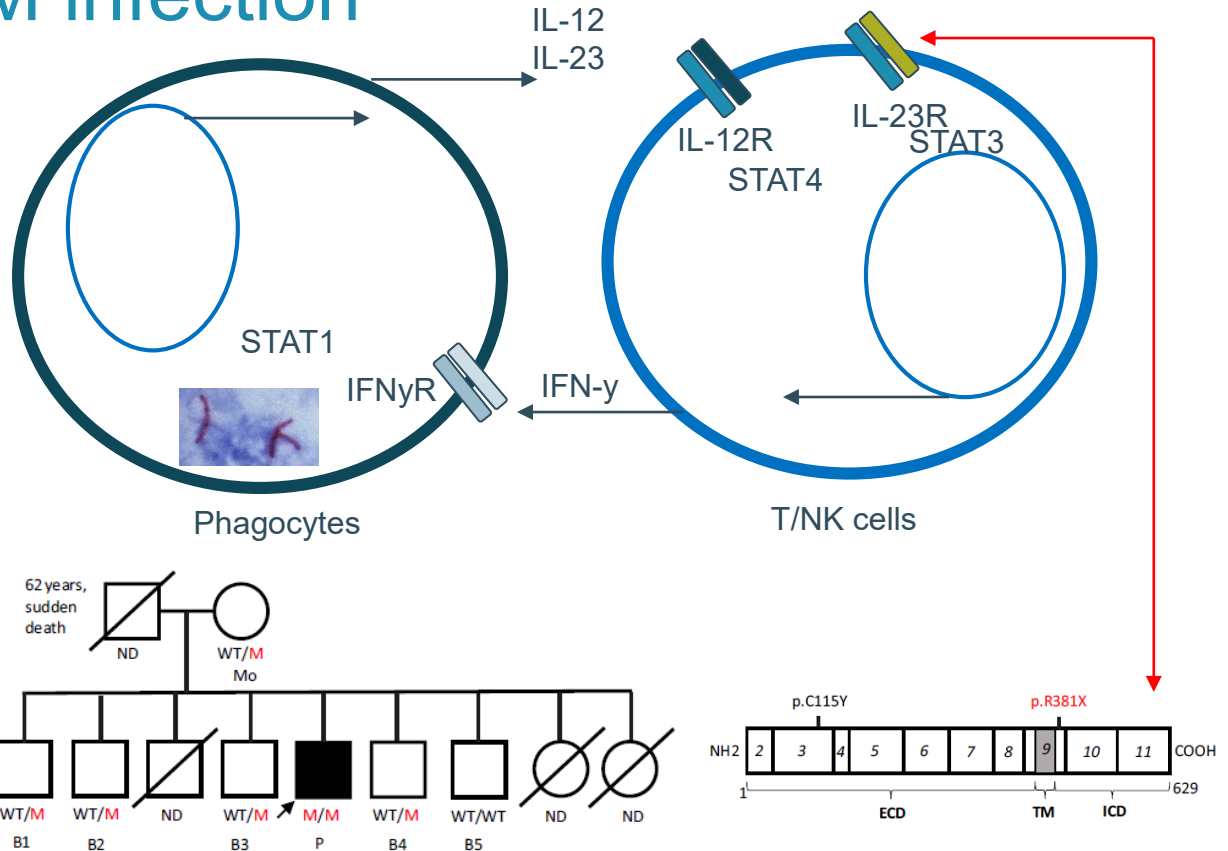
Frederik Staels^{1,2} · Flaminia Lorenzetti^{1,2} · Kerstin De Keukeleere^{1,2} · Mathijs Willemsen^{1,3} · Margaux Gerbaux¹ · Julika Neumann^{1,2} · Thomas Tousseyn⁴ · Emanuela Pasciuto^{1,3,10} · Paul De Munter² · Xavier Bossuyt⁶ · Rik Gijssbers^{7,8} · Adrian Liston^{1,3,9} · Stephanie Humblet-Baron¹ · Rik Schrijvers^{2,9}



Disseminated *M. avium* complex, *M. tuberculosis*)

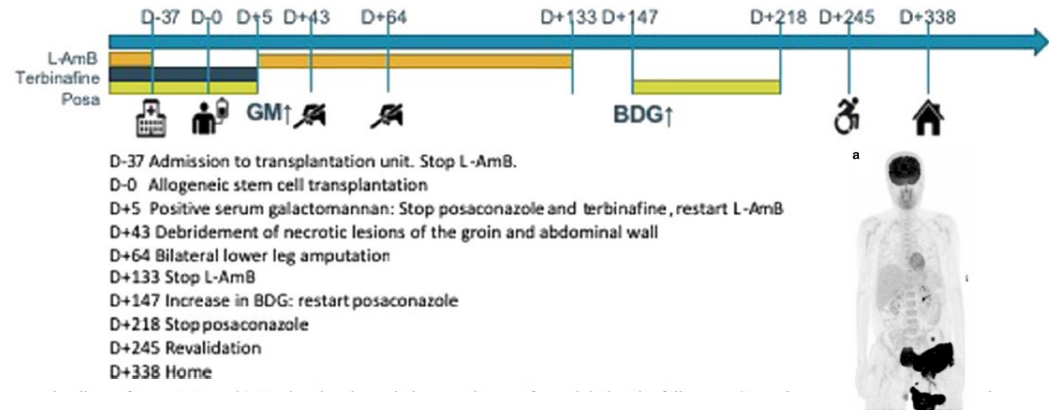
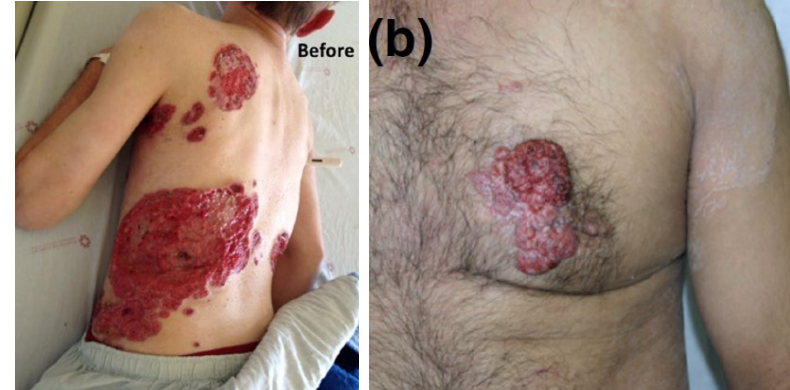
Onset: 41y

HIV negative



Invasieve dermatofytose

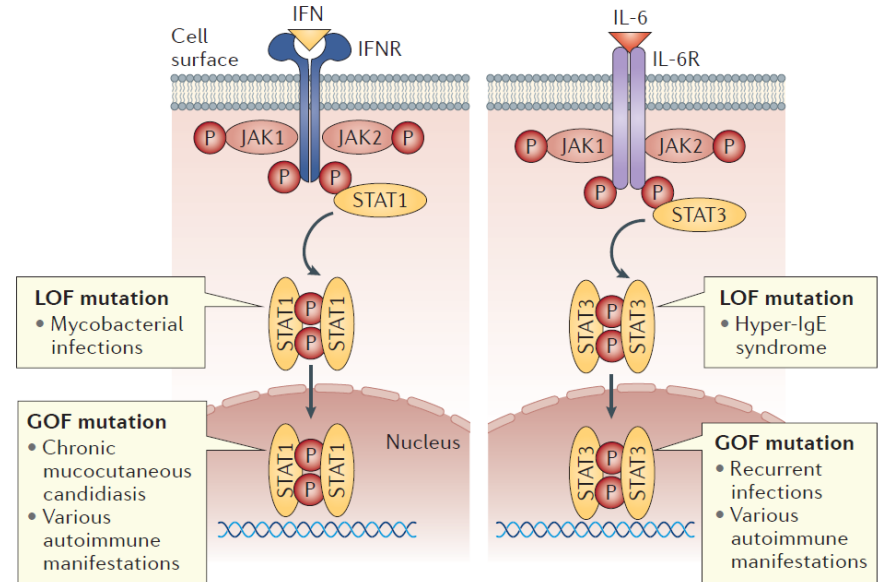
- M, kindsaf CMC, tinea pedis
- 16-35y graduele toename hyperkeratotische huidletels (voet, elders).
- APO: granulomatous, multi-cellulair infiltraat, PAS+ intracellulaire conida en hyphae. Sequencing: *Trichophyton rubrum*
- Progressie ondanks terbinafine, vorico, posaco, lipo-AmpB, IFN γ
- 40y, **CARD9** (p.R101C, AR): allo-Tx



Chronische mucocutane candidiasis (CMC)

- **STAT1 gain-of-function**

- Recurrent RTI
- Bronchiëctasis
- Autoimmunity (alopecia areata, endocrinopathy)
- Chronic mucocutaneous candidiasis



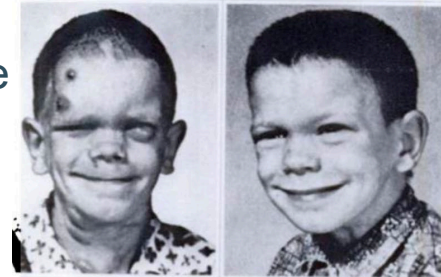
Rebecca H. Buckley, M.D., Betty B. Wray, M.D., and Elaine Z. Belmaker, M.D.
From the Departments of Pediatrics and Microbiology and Immunology, the Duke University School of
Medicine, Durham, North Carolina, and the Department of Pediatrics,
the Medical College of Georgia, Augusta, Georgia

CMC en meer...

- **STAT3 dominant-negative/LOF**
 - Recurrent RTI (*S. aureus*, *S. pneumoniae* → *Aspergillus*, *Pseudomonas*) → cystic lesions
 - CMC
 - Skin boils
 - Characteristic face, scoliosis, retained primary teeth, low-impact fractures
 - Infrequent viral infections
 - R/ Chronic AB/AF, HSCTx, lungTx

- **AD hyper IgE syndrome (AD-HIES)**

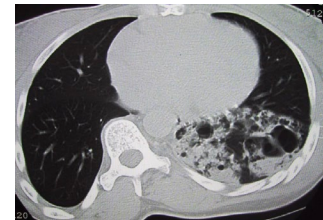
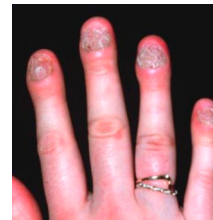
HYPERIMMUNOGLOBULINEMIA E



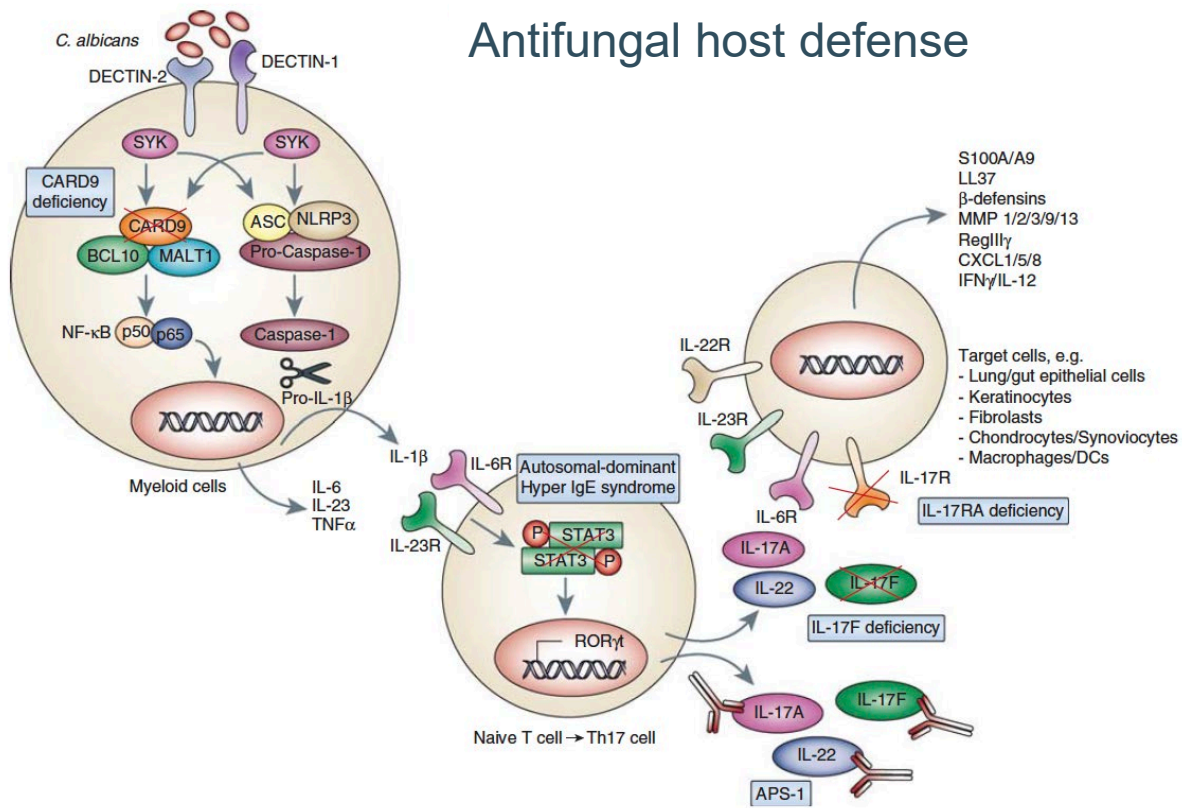
1. Patient B.S. at 8 years of age, before and after initiation of oxacillin therapy. (Reproduced by permission of Bristol Laboratories).



FIG. 3. Patient R.B. at 12 years of age. Mycotic infections of the nails are apparent. Ptosis of the left lid developed following cardiac arrest during lung surgery.

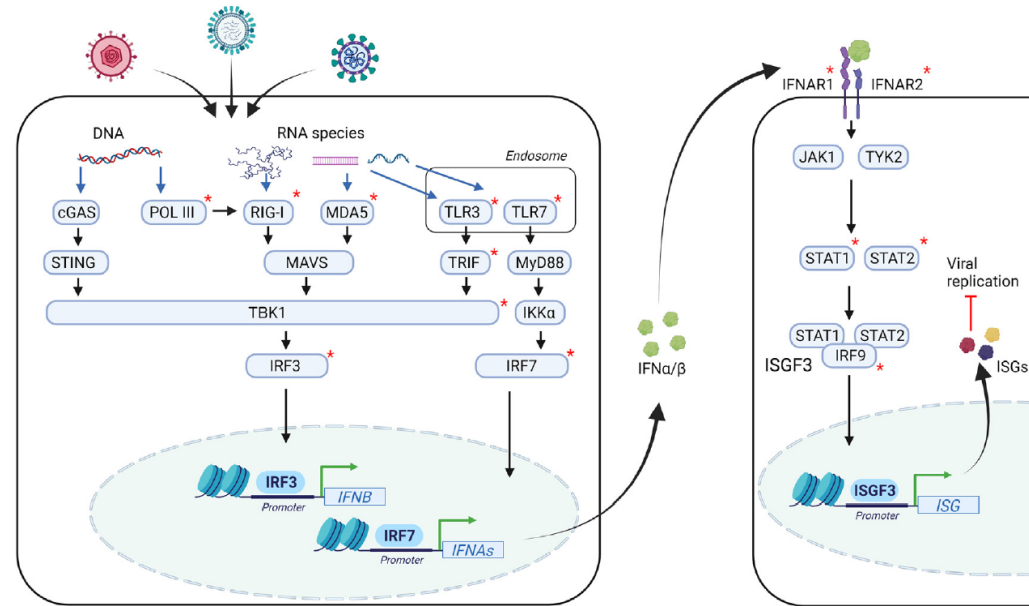


Antifungal host defense

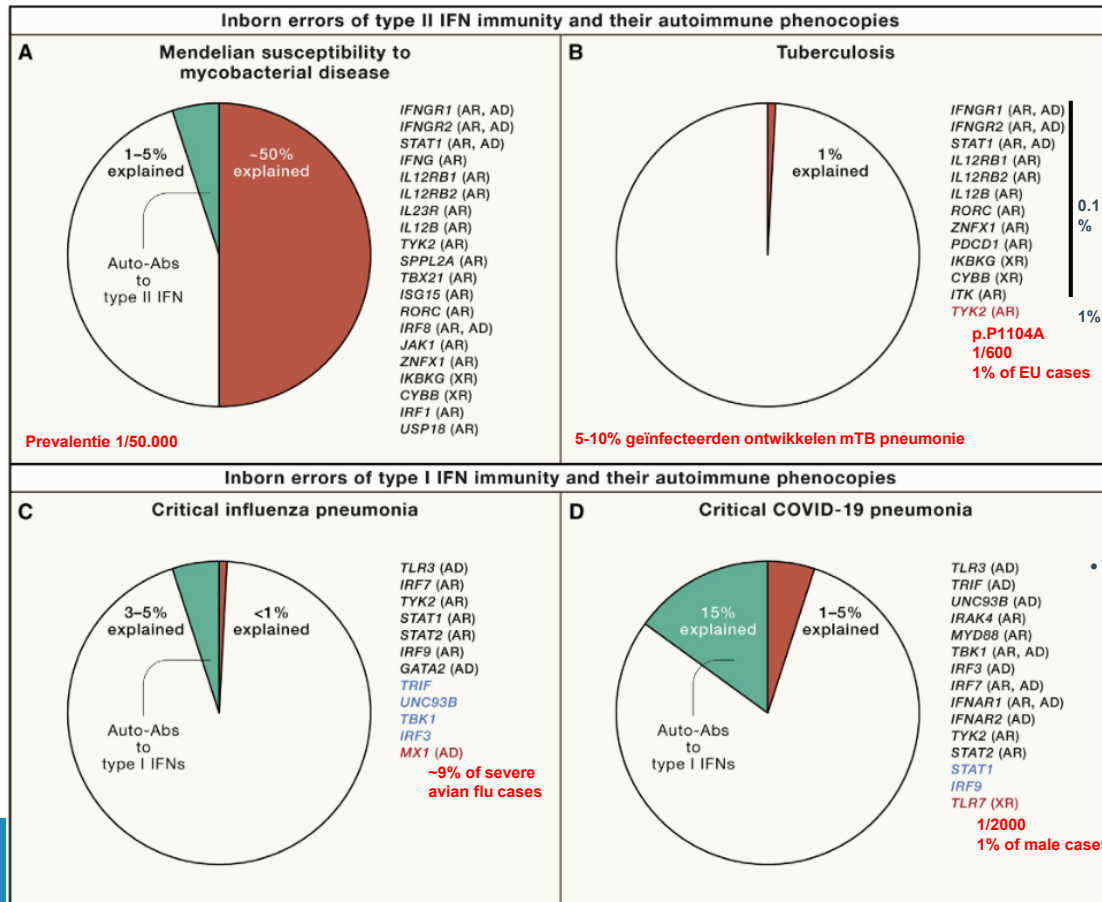


Verhoogde vatbaarheid voor virale infecties

- Vaak onderdeel van een breder geheel, soms geïsoleerd
- **Virale encephalitis** (recurrent, ernstig):
 - HSV1 (TLR3-pathway in 10%)
 - HSV2, autofagie
 - Norovirus hersenstem encefalitis DBR1
- **Severe influenza:**
 - Type I IFN response (IRF7)
- **Levend afgezwakte vaccins** (YF, MMR)
 - Type I IFN response (IFNAR1/2, STAT2)
- **Severe SARS-CoV-2**
 - TLR3 pathway, type I IFN response, IFNAR1/2
- **Wratten**
 - DOCK8, GATA2 deficiëntie, WHIM syndrome
 - EVEC1-EVER2-CIB deficiëntie (extreem, maligne ondanks *benigne* papillomavirus)
- **EBV**
 - Chronic active EBV viremia (pHLH,...)
 - DOCK



Monogene defected en autoimmune fenocopies in *frequente* infecties



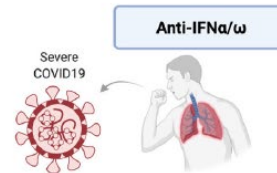
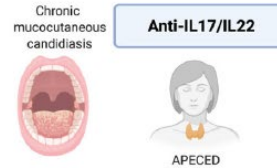
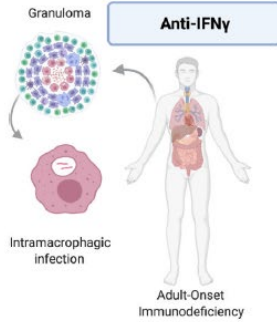
- Auto-Abs tegen IFN α , IFN ω , >> IFN β
 - Vnl mannen
 - Prevalentie <65j
 - 0.3% (sterk neutraliserend)
 - 1% (zwak)
 - Prevalentie >80j
 - 4% (sterk)
 - 7% (zwak)
 - anti-IFN β : 0.2% (stabiel)

Anti-cytokine autoantistoffen en infecties

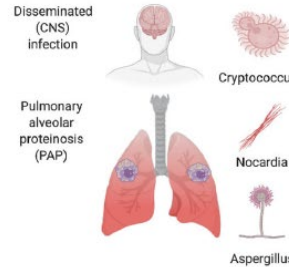
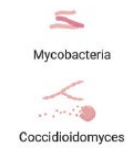
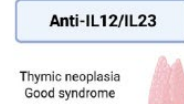
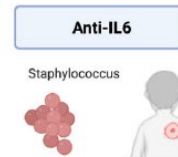
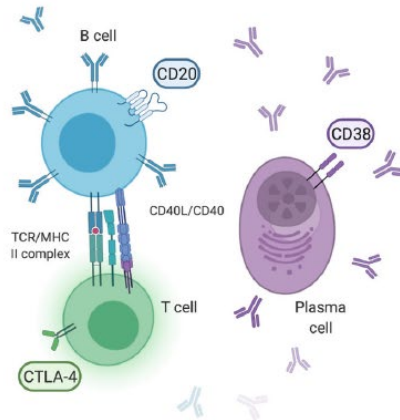
Gedissemineerde atypische mycobacteriën
Intracellulaire pathogenen: Salmonella, Histoplasma, Toxoplasma.
 Cave APO-mimic voor lymfoma (40% monoclonaliteit), IgG4/multicentric Castleman disease:
 cultuur! kleuring!

Voornamelijk vrouwen, Oost Aziatische origine (bepaald HLA type)

APECED=Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dysplasia tgv AR/AD mutaties in *AIRE*
 (~100% heeft ook *a-IFN α /w*)



Neutralizing Anti-Cytokine Autoantibodies & Associated Diseases



(vnl *C. gattii*), Japanners

Treatment (experimental)
Reduce autoantibody production
 - Rituximab
 - Bortezomib
 - Daratumumab
 - Cyclophosphamide
 - Abatacept
Replace cytokine function
 - Exogenous rh-GM-CSF : **inhaled**
 - Exogenous rh-IFN γ
 (weinig effectief)

Good syndrome
 Hypogammaglobulinemie: recurrenente LWI +CMC
 +severe COVID (60% heeft anti-IFN-I)
 +evolutie naar gecombineerd immuundefect (PJP: CD4!)

S. Aureus septische shock (...zonder CRP)
 Slechts enkele casussen gerapporteerd

Good syndroom

- M,46
- MVG
 - Pancreatitis (vermoeden AI)
 - Thymus carcinoom, pleurale, pericardiale M+
 - HK, RT, chemo (CAP, VIP, gemcitabine)
- Severe COVID-19 (2 mnd post-Pfizer)
 - 2we low-care (asympt., laag anti-S 2mnd post-Pfizer)
 - 1we zaal → low care 1mnd (anti-N negatief), ontslag
 - heropname (hypoxisch-hypercapnisch resp. falen) IZ
- Paraneoplastische lichen planus
- Orofaryngeale candida
- Recidiverende LWI

- Labo: IgG **3.0 g/L** (5.5 g/L 2j eerder), CD19⁺ **0** , CD4 **121-209/mm³**, (anti-IFN-I beperkt aanwezig)

- Invasieve bacteriële infecties (90%)
- *Cellulair defect* (38%) ondanks normale CD4 (?auto-Abs): CMC, CMV, HSV oesofagitis,...
- Autoimmunititeit (33%): myasthenia gravis (76%), lichen planus, GI-GvHD-like, pure red cell aplasia alopecia, SLE (soms beter na thymectomie)
- Biochemisch vnl laag IgM (soms nog behouden IgG), géén B-cellen, lage CD4 (thymectomie geen effect)
- Behandeling: FU, IVIG/SCIG, PJP profylaxe



Clinical and laboratory features of seventy-eight UK patients with Good's syndrome (thymoma and hypogammaglobulinaemia)

Good Syndrome: An Adult-Onset Immunodeficiency Remarkable for Its High Incidence of Invasive Infections and Autoimmune Complications

Marine Mohrman,^{1,2} Laurence Girard,^{1,2} Lionel Guillevin,^{1,2} David Westhead,^{1,2} Rosalind Ann,^{1,2} Rachael Spiller,^{1,2} Antonino Perle,^{1,2} Agathe Marcon,^{1,2} Nicolas Schmitt,^{1,2} Guillaume La Grèze,^{1,2} Jean-François Walker,^{1,2} Bernard Bouteiller,^{1,2} Mirella Ferrante,^{1,2} Thérèse Legrand,^{1,2} Laurence Durkin,^{1,2} Raphael Bove,^{1,2} Sophie George-Lacaille,^{1,2} Clémence Frenck,^{1,2} and Eric Oksenberg^{1,2}, for the DEFIET Immunodeficiency de l'adulte Study Group

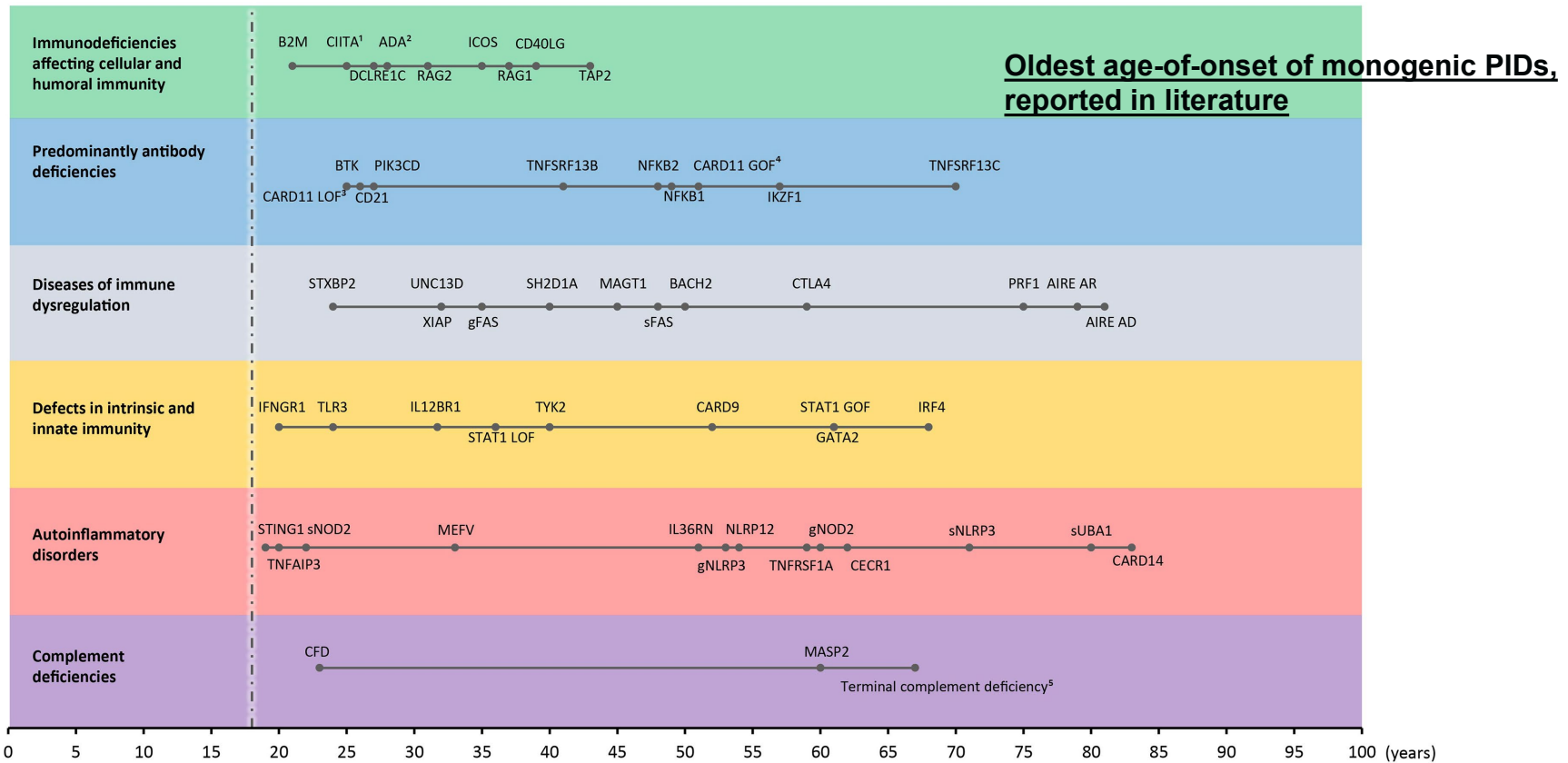
Huidige diagnostische aanpak

- Basis set om meest frequente oorzaken te onderscheppen
- Aanvullende genetica igv *high-index-of-suspicion*
- Uitwerking van nog ongekend gendefect : research



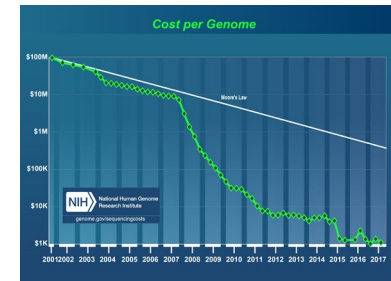
op de beide trucs. 'Start steeds links onderaan met zoeken. Is Wally niet te vinden in de onderste helft van de linkerpagina, dan staat hij wellicht helemaal niet op de linkerpagina. De bovenste rechthoek van de rechterpagina is dan de volgende beste keuze. Nog niet gevonden? De onderste rechterhelft van de rechterpagina dan maar, want in de linkeronderhoek van de rechterpagina staat hij bijna nooit. Kijk daar alleen maar als je echt alle andere zoeklocaties hebt geprobeerd.'

Diagnostiek – ook *adult-onset* monogene PID

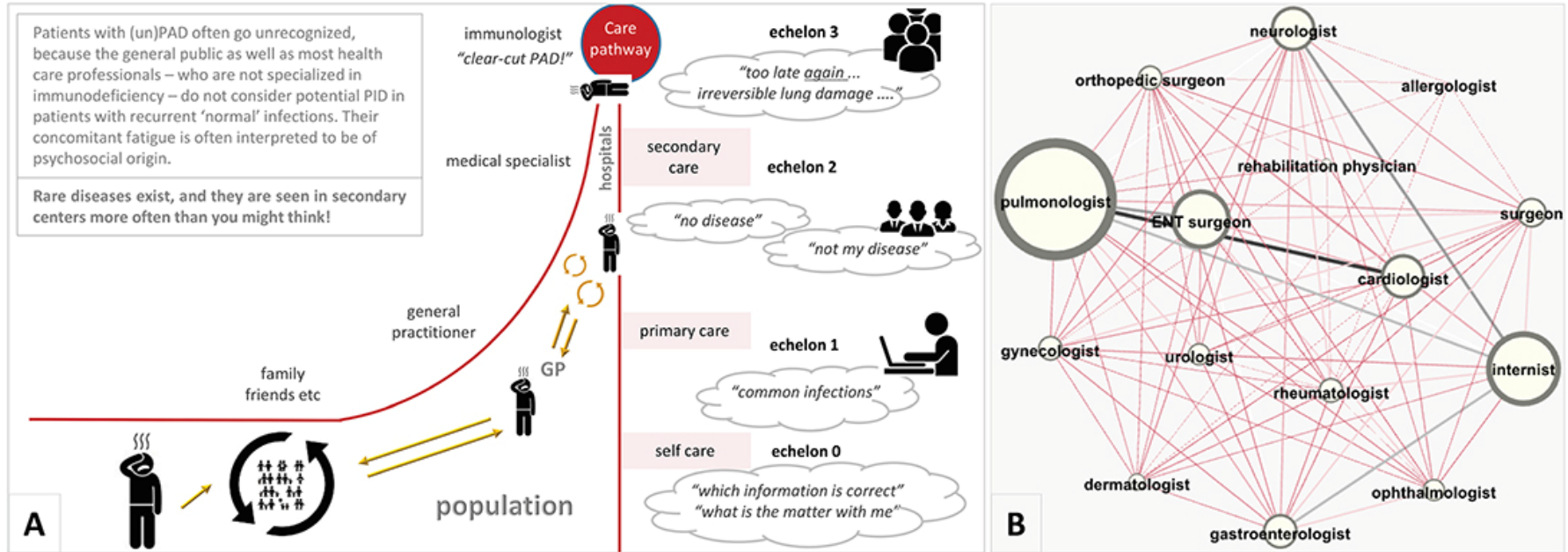


Diagnostiek

- Basisevaluatie invasieve bacteriële infecties
 - Immunoglobulines (IgG/A/M)
 - Cofo, CD19, CD4, CD8
 - CH50, AP50, (LP)
 - Milt
 - Familiale anamnese
- Vervolg evaluatie
 - Verdere immunofenotypering (subsets, maar ook CD40, CD40L,...)
 - Respons op polysacchariden antigen (Pneumovax23)
 - Functionele immunologische testen (vaak enkel in research setting: TLR-functie, DHR-oxidative burst, IL12-IFN γ -as, auto-antistoffen, STAT fosforylatie, ...)
- NGS (Sanger/panel/WES/WGS)
 - Gekend defect?
 - *Mogelijk nieuw defect ... ? Elke casus is een research project*
 - Toekomst: newborn screening



Diagnostic delay in humoral immunodeficiency



Conclusies

- Infecties zijn prototypische manifestaties van een PID, maar niet de enige
- Overweeg steeds gastheerfactoren – ook als de gastheer er ogenschijnlijk immunocompetent uitziet ...
- Denk aan de familiale anamnese
- Lage drempel voor basisevaluatie
- Verwijs bij te vaak, te ernstig, te vreemd, te veel bij elkaar, ...
- Verwijs bij familiaal verhaal
- Goede diagnose (liefst moleculair onderbouwd) kan therapie, opvolging, counseling drastisch wijzigen
- Diagnostisch delay kan door U verkort worden

Vaccines do mount an immune response ...even in B-cell deficient patients

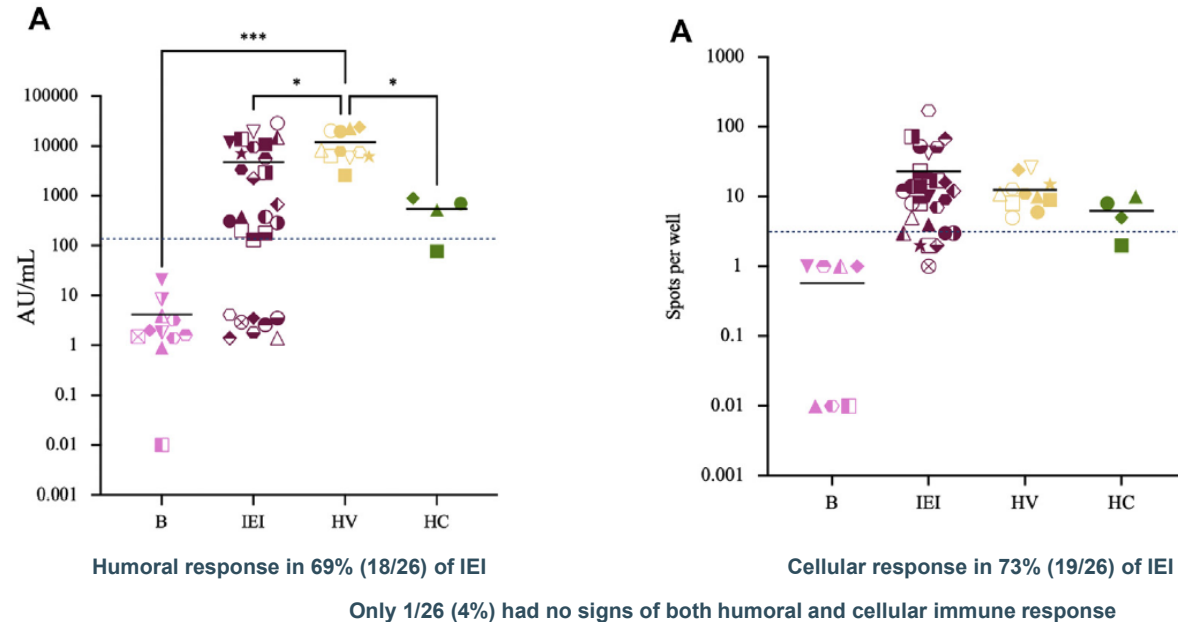
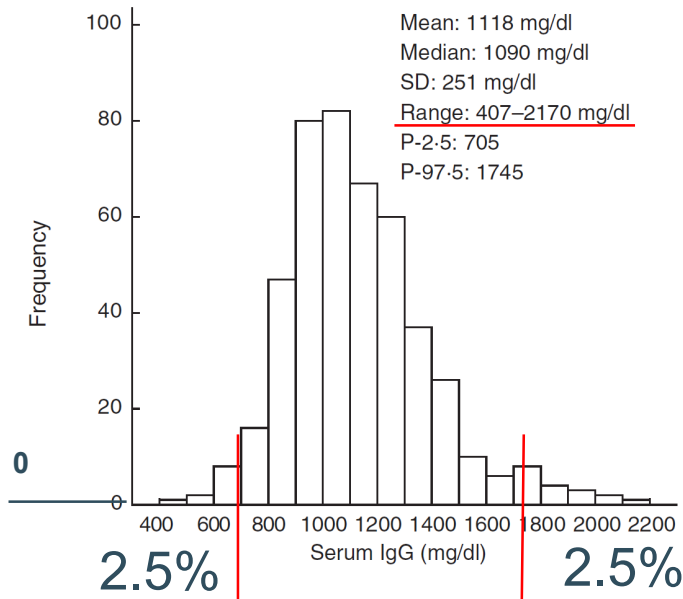


Figure legend: B: prevaccinated donors, IEI: inborn errors of immunity, HV: healthy vaccinated donors, HC: convalescent donors

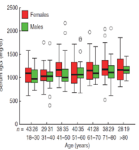
Diagnostiek – niet elke hypogamma is een PID

- Pitfalls

- Hypogammaglobulinemia does not necessarily mean “PID”



- Secondary causes of hypogammaglobulinemia:
 - Loss: protein-losing enteropathy, renal, plasma-exchange with albumine, extensive burns
 - Malignancies (e.g. multiple myeloma, CLL, *MGUS*)
 - Drugs:
 - Corticosteroids
 - Rituximab
 - **Clozapine**
 - Penicillamine, sulfasalazine, carbamazepine, captopril
 - Age
 - Transient hypogamma of infancy (<4y-6y)
 - Not affecting levels at older age (very old?)
- Interpretation of serology in PID
 - Unreliable in case of agammaglobulinemia
 - Unreliable during substitution (patient and donor Ig)



VRAGEN?

VOOR ONLINE DEELNEMERS:

U KUNT STEEDS VRAGEN STELLEN VIA DE CHATFUNCTIE.

DEZE VRAGEN WORDEN VERZAMELD DOOR DE MODERATOR EN SAMEN MET DE VRAGEN UIT DE ZAAL VOORGELEGD AAN DE SPREKER.