

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/14892>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

- ¹⁵ Pieper R, Forsell P, Kager L. Perforating appendicitis. A nine-year survey of treatment and results. *Acta Chir Scand* 1986; 530 (Suppl): 51-7.
- ¹⁶ Puylaert JBCM, Rutgers PH, Lalisang RI, et al. A prospective study of ultrasonography in the diagnosis of appendicitis. *N Engl J Med* 1987; 317: 666-9.
- ¹⁷ Andersson RE, Hugander A, Thulin AJG. Diagnostic accuracy and perforation rate in appendicitis: association with age and sex of the patient and with appendectomy rate. *Eur J Surg* 1992; 158: 37-41.
- ¹⁸ Koepsell TD, Inui TS, Farewell VT. Factors affecting perforation in acute appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 508-10.
- ¹⁹ Bender J. Acute appendicitis bij zeer jonge kinderen, een moeilijke diagnose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1972-3.
- ²⁰ Adams DH, Fine C, Brooks DC. High-resolution real-time ultrasonography. A new tool in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Surg* 1988; 155: 93-7.
- ²¹ Hoffmann J, Rasmussen OO. Aids in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg* 1989; 76: 774-9.

Aanvaard op 21 juli 1993

Immuundeficiëntie in Nederland: klinische en immunologische inventarisatie, 1970-1983

B.J.M.ZEGERS, C.M.R.WEEMAES, R.S.WEENING, J.W.M.VAN DER MEER EN J.M.VOSSEN

INLEIDING

Immuundeficiëntie-ziekten kunnen worden onderscheiden in: stoornissen in de specifieke humorale afweer (inclusief stoornissen in de B-lymfocyten waarvan de specifieke antistofsynthese afhankelijk is), stoornissen in de specifieke cellulaire afweer (het T-lymfocytensysteem), gecombineerde defecten van zowel T- als B-lymfocyten, defecten in de fagocyten en defecten in het complement-systeem.¹ De eerstgenoemde 3 categorieën immuundeficiëntie-ziekten kunnen worden beschouwd als stoornissen in de differentiatie en de functie van T- en B-lymfocyten. Ze vormen klinisch en immunologisch een heterogene groep van ziekten, waarvan sommige zeer zeldzaam zijn.

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft reeds in de jaren zestig het initiatief genomen om de toen bekende immuundeficiëntie-syndromen in te delen en te benoemen.² Deze indeling wordt op basis van nieuwe inzichten elke 3-4 jaar bijgesteld.³ Enerzijds zijn er primaire (dat is: aangeboren of verworven) syndromen. Van sommige is de moleculair-genetische oorzaak bekend. Anderzijds zijn er secundaire immuundeficiëntie-ziekten, een grotere groep dan de primaire, die worden veroorzaakt door een exogeen agens (virus, bacterie, geneesmiddel) of door een andere ziekte of conditie (kanker, eiwitlekage, verbranding, ondervoeding et cetera); secundaire vormen van immuundeficiëntie vallen buiten het kader van de WHO-indeling van immuundeficiëntie-syndromen.

SAMENVATTING

Doel. Inventarisatie van immuundeficiënties in Nederland.

Opzet. Retrospectief onderzoek over de periode 1970-1983.

Plaats. Interfacultaire werkgroep Immuundeficiëntie, secretariaat Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht.

Methode. Een formulier met algemene en specifieke vragen betreffende het ziektebeeld van immuundeficiënte patiënten werd ingevuld door de klinische leden van de werkgroep (kinderartsen, internisten, immunologen). Classificatie vond plaats op basis van de door de Wereldgezondheidsorganisatie erkende vormen van immuundeficiëntie.

Resultaten. De gegevens van 336 patiënten werden geanalyseerd. Het frequentst waren stoornissen in de humorale immuniteit (62,9% van de patiënten), gevolgd door stoornissen in zowel de humorale als de cellulaire afweer (18,75%), stoornissen in de cellulaire afweer (7,4%), stoornissen in fagocyten (6,8%) en stoornissen in het complementsysteem (2,7%). Er overleden 62 patiënten (15,5%), voornamelijk patiënten met een selectieve stoornis in de cellulaire afweer, met een gecombineerde immuundeficiëntie en met een immuundeficiëntie berustend op een DNA-herstedefect. Auto-immuniteit kwam relatief frequent voor (7,7%), evenals maligniteiten (2,7%), maar er waren verschillen per categorie van immuundeficiëntie.

Conclusie. De resultaten van deze eerste inventarisatie in Nederland van immuundeficiëntie komen overeen met die van andere Westeuropese landen.

Interfacultaire werkgroep Immuundeficiëntie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, afd. Immunologie, Postbus 18.009, 3501 CA Utrecht.

Prof.dr.B.J.M.Zegers, medisch immunoloog.

Academisch Ziekenhuis, Nijmegen.

Afd. Kindergeneeskunde: mw.dr.C.M.R.Weemaes, kinderarts.

Afd. Interne Geneeskunde: prof.dr.J.W.M.van der Meer, internist.

Academisch Medisch Centrum, afd. Kindergeneeskunde, Amsterdam.

Dr.R.S.Weening, kinderarts.

Academisch Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Leiden.

Prof.dr.J.M.Vossen, kinderarts.

Correspondentie-adres: prof.dr.B.J.M.Zegers.

In Nederland is de expertise op het gebied van immuundeficiëntie sinds 1970 gebundeld in de interuniversitaire werkgroep Immuundeficiëntie, bestaande uit specialisten (internisten, kinderartsen, immunologen) werkzaam in dit veld. In het begin van de jaren tachtig heeft de werkgroep het initiatief genomen tot inventarisatie van het bestand aan patiënten met een immuundeficiëntie, met het doel inzicht te verkrijgen in het vóórkomen van de verschillende door de WHO erkende vormen van immuundeficiëntie in Nederland, inclusief de klinische presentatie ervan.

METHODEN

De inventarisatie, bijgehouden over de periode 1970-1983, betrof immuundeficiënte patiënten, bekend bij leden van de werkgroep. De gevraagde informatie betrof geboortedatum, geslacht en nationaliteit, en specifieke gegevens over de aard en de klinische verschijning van het ziektebeeld; daarnaast het vóórkomen van infecties, immunisatiecomplicaties, auto-immuniteit en maligniteiten. Ook het beloop en het effect van de behandeling werden geïnventariseerd. Uit de familieanamnese werd informatie gewonnen over het vóórkomen van zuigelingensterfte, immuundeficiëntie, auto-immuniteit en maligniteiten. De diagnose van de patiënt werd vastgesteld op basis van de door de WHO erkende vormen van immuundeficiëntie.

Er werden ongeveer 380 patiënten aangemeld, van wie er 336 in de inventarisatie konden worden opgenomen. Van de meeste overige patiënten ontbraken essentiële gegevens en circa 10 patiënten bleken in meerdere centra bekend te zijn.

RESULTATEN

Tabel 1 geeft een overzicht van de aantallen patiënten per ziektebeeld, inclusief de verdeling over de geslachten. Hier volgt een korte toelichting bij de aandoeningen.

Stoornissen in de humorale afweer. De categorie van patiënten met een stoornis in de humorale afweer kwam het meest voor, gevolgd door de categorie van gecombineerde immuundeficiëntie. Wat de aangeboren ('early onset') vorm van agammaglobulinemie betreft:⁴ er werd slechts bij een beperkt aantal patiënten met zekerheid de diagnose 'geslachtsgebonden (X-gebonden) agammaglobulinemie' gesteld (14 patiënten uit 9 families), evenals de diagnose 'autosomaal recessieve agammaglobulinemie' (3 patiënten uit 2 families). Wanneer klinisch-genetisch onderzoek niet werd uitgevoerd of geen eenduidige uitkomst gaf, werd gekozen voor de gelegenhedsdiagnose 'sporadische vorm van agammaglobulinemie'. Het vóórkomen van voornamelijk jongetjes in deze groep (19 versus 1 meisje) geeft aan, dat ten minste een deel van hen de geslachtsgebonden vorm van de ziekte had.

De 'late onset'-vorm van agammaglobulinemie wordt door de WHO tegenwoordig genoemd 'common variable immunodeficiency disease' (CVID),³ en ingedeeld in de rubriek 'gecombineerde immuundeficiëntie', op grond van het feit dat ook het T-cel-systeem van deze patiënten in meer of mindere mate defecten vertoont. Tabel 1 geeft aan dat deze vorm van agammaglobulinemie redelijk verdeeld was over de geslachten. In de familie werd soms IgA-deficiëntie aangetroffen.

Het aantal patiënten met een selectieve IgA-deficiëntie was ver in de meerderheid. De deficiëntie is gedefinieerd door een serum-IgA-concentratie < 10 mg/l. In onze inventarisatie komt de aandoening het meest bij mannen voor. Het familiair vóórkomen van de IgA-deficiëntie blijkt uit het gegeven dat de 115 patiënten uit 93 families stamden. Bij 3 patiënten werd tevens een verlaging van de IgG2-concentratie vermeld. Bij 2 patiënten

TABEL 1. Patiënten met immuundeficiënties in Nederland, 1970-1983

syndroom	patiënten	
	aantal (mannen/vrouwen)	%
<i>stoornissen in de humorale afweer</i>		
voorbijgaande hypogammaglobulinemie van de zuigeling	5 (3/2)	1,4
'early onset'-agammaglobulinemie		
X-gebonden	14 (14/0)	
autosomaal recessief	3 (1/2)	11,0
X-gebonden of autosomaal recessief (sporadisch)	20 (19/1)	
'late onset'-agammaglobulinemie	28 (16/12)	8,3
dysimmunoglobulinemie		
selectieve IgA-deficiëntie	115 (64/51)	34,2
andere	27 (13/14)	8,0
<i>stoornissen in de cellulaire afweer</i>		
Di George-anomalie	4 (2/2)	1,1
purine-nucleoside-fosforylase-deficiëntie	3 (3/0)	0,9
T-cel-dysfunctie/-deficiëntie	2 (1/1)	0,6
kraakbeen-haar-hypoplasie	1 (1/0)	0,3
Wiskott-Aldrich-syndroom	8 (8/0)	2,4
chronische mucocutane candidiasis	7 (2/5)	2,0
<i>gecombineerde stoornissen van humorale en cellulaire afweer</i>		
ernstige gecombineerde immuundeficiëntie (SCID)		
X-gebonden	8 (8/0)	
ADA-deficiëntie	2 (1/1)	8,3
X-gebonden of autosomaal recessief	18 (12/6)	
ataxia teleangiectasia	20 (8/12)	
Bloom-syndroom	5 (3/2)	8,0
Nijmegen-breuksyndroom	2 (2/0)	
gecombineerde immuundeficiëntie		
Omenn-syndroom	1 (1/0)	0,3
MHC I-/II-deficiëntie	1 (1/0)	0,3
andere	6 (2/4)	1,8
<i>complementdeficiënties</i>		
C1q-deficiëntie	3 (2/1)	
C1s-deficiëntie	1 (0/1)	
C2-deficiëntie	1 (0/1)	2,7
C3-deficiëntie	3 (0/3)	
C6-deficiëntie	1 (1/0)	
<i>stoornissen van fagocyten</i>		
cyclische neutropenie	3 (2/1)	
Chediak-Higashi-syndroom	1 (1/0)	
chronische granulomateuze ziekte	16 (11/5)	6,8
myeloperoxidase-deficiëntie	2 (2/0)	
andere	1 (0/1)	
<i>overige stoornissen</i>		
persisterende EBV-infectie	4 (1/3)	1,5
X-gebonden lymfoproliferatief syndroom	1 (1/0)	
totaal	336	100

ADA = adenosine-desaminase; EBV = Epstein-Barr-virus.

steeg de serum-IgA-concentratie tot subnormale waarden, zodat gesproken diende te worden van de voorbijgaande vorm van IgA-deficiëntie. Bij 2 andere patiënten die eerst een IgA-deficiëntie hadden, werd een uitdoving

van de synthese van de overige immuunglobulinen gevonden die paste bij CVID.

Onder de 27 patiënten in de rubriek 'overige vormen van dysimmunoglobulinemie' waren: 5 patiënten met agammaglobulinemie en IgM-hyperglobulinemie; 1 patiënt met een selectieve IgM-deficiëntie, 1 patiënt met een absolute IgG₁-subklassedeficiëntie, 3 patiënten met meerdere IgG-subklassedeficiënties, 2 patiënten uit 1 familie met een absolute IgA₂-subklassedeficiëntie, 1 patiënt met een absolute deficiëntie van type κ-immuunglobulinen en 1 patiënt met een partiële deletie van chromosoom 14, leidend tot een absolute deficiëntie van de overeenkomstige immuunglobuline-isotypen. Twee van de 5 patiënten met IgM-hyperglobulinemie en agammaglobulinemie vertoonden eveneens een verhoogde concentratie IgD.

Het hyper-IgE-syndroom (IgE-hyperglobulinemie), ook wel bekend als 'Job-syndroom' en gepaard gaande met een gestoorde chemotaxis, werd eveneens geclassificeerd onder dysimmunoglobulinemie. Er werden 10 patiënten aangemeld, van wie 4 van het mannelijke en 6 van het vrouwelijke geslacht.

Van de in totaal 212 patiënten met een of andere vorm van humorale immuundeficiëntie waren er 9 overleden: 6/37 met early onset-agammaglobulinemie, 1/5 met agammaglobulinemie met IgM-hyperglobulinemie en 2/10 met hyper-IgE-syndroom.

Stoornissen in de cellulaire afweer. De categorie van patiënten met een selectieve stoornis in de cellulaire afweer was relatief klein. Van sommige syndromen zoals purine-nucleoside-fosforylase-deficiëntie en Wiskott-Aldrich-syndroom is het erfelijkheidspatroon bekend, namelijk respectievelijk autosomaal recessief en geslachtsgebonden (zie tabel 1). De diagnose 'T-cel-dysfunctie of -deficiëntie' die bij 2 patiënten werd gesteld, is een gelegenheidsdiagnose die aangeeft dat er sprake is van een defect in de cellulaire afweer zonder dat er sprake is van een bekend syndroom. De sterfte in de groep van patiënten met een selectief defect in de cellulaire afweer was aanzienlijk: van de 25 patiënten waren er 9 overleden aan de gevolgen van de immuundeficiëntie.

Gecombineerde stoornissen van humorale en cellulaire afweer. Ernstige gecombineerde immuundeficiëntie ('severe combined immunodeficiency' (SCID)) omvat immunologisch gezien een heterogene groep van ziekten, waarbij specifiek cellulaire en humorale afweer geheel ontbreken. De vorm van SCID die causaal samenhangt met een deficiëntie van adenosine-desaminase (ADA) wordt als een aparte entiteit gezien, evenals de geslachtsgebonden vorm van SCID.⁵ Het totale aantal aangemelde SCID-patiënten bedroeg 28, van wie er 19 waren overleden aan de gevolgen van de immuundeficiëntie of aan de gevolgen van beenmergtransplantatie. Ataxia teleangiectasia, het Bloom-syndroom en het zogenaamde Nijmegen-breuksyndroom zijn alle autosomaal recessief erfelijke afwijkingen, die als gemeenschappelijk kenmerk een stoornis in het DNA-herstel hebben. Ook in deze categorie van patiënten was de sterfte aanzienlijk, namelijk 11/27.

Deficiëntie van humane leucocytenantigenen (HLA)

leidt tot ernstige stoornissen in de cellulaire interacties tussen lymfocyten en macrofagen/monocyten. De immuundeficiëntie die er het gevolg van is, wordt MHC I- of MHC II-deficiëntie genoemd, alnaargelang er sprake is van een defect in de expressie van klasse I HLA (HLA-A, -B, -C) of van klasse II HLA (HLA-DR, -DQ, -DC). De erfelijkheid is autosomaal recessief. Ten slotte worden in de rubriek 'gecombineerde immuundeficiëntie' 6 patiënten genoemd die leden aan een immuundeficiëntie die niet te rubriceren is onder de bekende syndromen (zie tabel 1). Naar de huidige opvattingen zouden deze patiënten ook onder de WHO-classificatie CVID kunnen vallen.

Complementdeficiënties. Bij 9 patiënten werd een geïsoleerde deficiëntie van een complementfactor vastgesteld, namelijk van C1s, C1q, C2, C3 en van C6. Het overlevingspatroon van deze deficiënties is autosomaal recessief, de sterfte was vrij groot: 3 van de 9 patiënten waren overleden.

Stoornissen van fagocyten. In de groep van patiënten met een stoornis in de fagocyten kwam chronische granulomateuze ziekte het meest voor: 16/23. Van deze 16 patiënten hadden de meesten de geslachtsgebonden vorm van de ziekte.

Overige stoornissen. Ten slotte werd een restgroep van patiënten onderscheiden die problemen had met de verwerking van het Epstein-Barr-virus (EBV). Behalve het welomschreven X-gebonden lymfoproliferatief syndroom,⁶ wordt onderscheiden: persisterende EBV-infectie met immunologische afwijkingen.⁷

Bij 6 patiënten werden complicaties van immunisatie met levend vaccin aangetroffen, soms was dit een eerste teken van het bestaan van een cellulaire afweerstoornis. Bij 4 patiënten (3 met SCID en 1 met purine-nucleoside-fosforylase-deficiëntie) betrof dit complicaties opgetreden na pokkenvaccinatie gegeven in het begin van de jaren zeventig. Bij 2 patiënten (1 met SCID en 1 met hyper-IgE-globulinemie en tevens een chemotaxisstoornis van de granulocyten) betrof het BCG-vaccinatie.

Het vaker dan normaal voorkomen van maligniteiten bij patiënten met een immuundeficiëntie is reeds lang onderkend.⁸ Bij de Nederlandse patiënten was dit eveneens het geval (tabel 2). Het percentage van 2,7 ligt enigszins onder dat van 4 van de Amerikaanse registratie.⁸⁻¹⁰ Een andere verdeling van de immuundeficiëntiesyndromen is hier debet aan.

Tabel 3 geeft een overzicht van het optreden van auto-immuniteit bij immuundeficiëntie. Hierbij is het begrip auto-immuniteit ruim gedefinieerd. Opvallend is het hoge percentage systemische lupus erythematosus (SLE), voorkomend bij complementdeficiëntie.

Tabel 4 geeft een vergelijking van de Nederlandse bevindingen met die van andere Europese landen en die van Japan.¹¹⁻¹⁵ De resultaten tonen een overeenkomstige frequentie van voorkomen van de verschillende vormen, namelijk in de volgorde: humorale defecten, gecombineerde defecten, stoornissen in de cellulaire afweer, fagocytendefecten en ten slotte als minst voorkomend, defecten in het complementsysteem.

TABEL 2. Maligniteiten bij immuundeficiëntie onder Nederlandse patiënten, 1970-1983

<i>immuundeficiëntie en maligniteit</i>	<i>aantal patiënten</i>	
X-gebonden agammaglobulinemie	14	
levercelcarcinoom		1
ataxia teleangiectasia	20	
acute lymfatische leukemie		1
mammacarcinoom		1
B-cel-lymfoom		1
ernstige gecombineerde immuundeficiëntie	28	
lymfoom (type onbekend)		1
mesenchymale maligniteit uitgaande van de lever		1
purine-nucleoside-fosforylase-deficiëntie	3	
lymfosarcoom*		1
'late onset'-agammaglobulinemie	28	
thymoom		1
chronische granulomateuze ziekte	16	
retinoblastoom		1
andere immuundeficiënties	227	
maligniteit		0
totaal immuundeficiënties	336	
tumoren		9 (2.7%)

*Na thymustransplantatie en behandeling met transfer-factor.

BESCHOUWING

De immuundeficiëntie-ziekten opgenomen in deze inventarisatie vormen een groep van ziekten, waarbij een genetisch bepaald defect ten grondslag ligt aan de stoornis in de ontwikkeling en de functie van T- en (of) B-lymfocyten, van fagocyterende cellen en in de synthese van een of meerdere complementfactoren.^{3 16} Kenmerkend voor immuundeficiëntie-ziekten is de grote klinische en immunologische heterogeniteit die zich voordoet, zelfs binnen één syndroom. Diagnostisch onderzoek is erop gericht om de afweerstoornis zo nauwkeurig mogelijk te beschrijven, opdat een adequaat therapeutisch of preventief beleid kan worden ingesteld. Ook draagt een zorgvuldig gestelde diagnose bij aan de mogelijkheid van het geven van adviezen met betrekking tot het herhalingsrisico en voor sommige aandoeningen draagt zo'n diagnose bij aan de mogelijkheid dragers van de ziekte op te sporen.¹⁶⁻¹⁸

Deze eerste Nederlandse inventarisatie van immuundeficiënte patiënten omvat de periode 1970-1983; een bijstelling van de gegevens over de periode 1984-1993 is in voorbereiding. Met betrekking tot de betrouwbaarheid van de inventarisatie dienen de volgende kanttekeningen gemaakt te worden. In de eerste plaats is het onderzoek om praktische redenen beperkt gebleven tot die universitaire klinieken die in de betreffende periode lid waren van de interuniversitaire werkgroep. De totale aantallen zijn daarom een onderschatting van de werkelijke frequentie van voorkomen in Nederland. Voorts is de betrouwbaarheid van de inventarisatie voor de ziektebeelden die gepaard gaan met typische symptomen of een ernstig klinisch beloop groter dan voor de immuundeficiëntie-ziekten, die een minder ernstige klinische expressie vertonen; dit laatste geldt voor de selectieve IgA-deficiëntie.¹⁹ Onderschatting van de frequentie van voorkomen betreft ook voorbijgaande hypogammaglobu-

linemie van de zuigeling,^{20 21} en late onset-agammaglobulinemie.

Vergelijking van de gegevens met die van andere landen levert geen indringende verschillen op voor wat betreft de verdeling van de aandoeningen in de eerste 4 categorieën: stoornissen van humorale/cellulaire afweer, gecombineerde stoornissen en complementdefecten (zie tabel 4). In de Scandinavische landen echter is het voorkomen van patiënten met defecten in fagocyterende cellen hoger dan in andere Europese landen.^{12 14 22} De Nederlandse inventarisatie heeft relatief veel patiënten opgeleverd met een complementfactor-deficiëntie,²³ hetgeen kan samenhangen met het voorhanden zijn van goede diagnostische mogelijkheden of met het selectief vóórkomen van de op de deficiëntie berustende gendefecten in de Nederlandse populatie.

TABEL 3. Auto-immuunziekte of auto-immuniteit bij patiënten met immuundeficiëntie in Nederland, 1970-1983

<i>immuundeficiëntie en auto-immuniteit</i>		
'early onset'-agammaglobulinemie	37	
idiopathische trombocytopenie		1
'late onset'-agammaglobulinemie	28	
reumatoïde artritis		2
pernicieuze anemie		2
selectieve IgA-deficiëntie*	115	
aplastische anemie		1
sclerodermie		2
chronische hepatitis		1
ANF-positief		1
niet gespecificeerd		1
IgG-subklassedeficiëntie	3	
aplastische anemie		1
agammaglobulinemie met IgM-hyperglobulinemie	5	
hepatitis, artritis		1
selectieve T-cel-dysfunctie	2	
polyendocrinopathie en auto-immune anemie, granulopenie en trombopenie		1
ataxia teleangiectasia	20	
ANF-positief		1
niet gespecificeerd		1
Di George-anomalie	4	
thyreoiditis†		1
gecombineerde immuundeficiëntie	8	
niet gespecificeerd		1
ernstige gecombineerde immuundeficiëntie	28	
auto-immune anemie en trombopenie‡		1
chronische mucocutane candidiasis	7	
auto-immuunpolyendocrinopathie		1
ANF- en anti-dsDNA-positief		1
complementdeficiëntie	9	
C1s-deficiëntie (n = 1): SLE		1
C1q-deficiëntie (n = 3): SLE		3
C2-deficiëntie (n = 1): SLE		1
andere immuundeficiënties	100	
auto-immuniteit		0
totaal immuundeficiënties	336	
auto-immuniteiten		26 (7.7%)

ANF = antinucleaire factor; dsDNA = dubbelstreng-DNA; SLE = systemische lupus erythematosus.

*Het vóórkomen van anti-IgA-antistoffen bij patiënten met selectieve IgA-deficiëntie is buiten beschouwing gelaten.

†Na thymustransplantatie.

‡Eveneens lymfoïde maligniteit.

TABEL 4. Frequentie van immuundeficiënties in Nederland in vergelijking tot die in andere Europese landen

stoornissen, sterfte en bijkomende ziekten	aantal patiënten (in %) in						
	Italië (n = 797)	Zweden (n = 174)	Japan (n = 497)	Spanje (n = 160; m/v = 2,4)	Nederland (n = 336; m/v = 1,8)	Denemarken (n = 180)	Zwitserland (n = 313; m/v = 1,7)
stoornissen in de humorale afweer	62,4	45	52,9	61	62,9	39	75,2
stoornissen in de cellulaire afweer	10,65	9,8	6,8		7,4	2,7	5,5
gecombineerde stoornissen	13,9	20,8	23,3	39	18,75	33,3	19,3
complementdefecten	1,6	0,6	0,8		2,7	0,5	
fagocytendefecten	7,5	22	14,3		6,8	23,8	
sterfte		18,5	27,8	21,8	15,5		
maligniteiten	2,4	1,2	1,8	1,2	2,6		0,3
auto-immuunziekte/ auto-immuniteit	5,9		13,1	8,7	7,7		4,4

m/v = man-vrouw-ratio.

Vergelijking van gegevens tussen verschillende landen levert wel grote verschillen op in de aantallen patiënten per miljoen inwoners. Hier mogen echter geen conclusies aan worden verbonden, omdat geen van de tot nu toe gepubliceerde resultaten een beeld geeft van de feitelijke frequentie.

Het vóórkomen van ernstige en abnormaal verlopen- de infecties is in het algemeen de aanleiding om aan een immuundeficiëntie-ziekte te denken. Het patroon van de infectie is verschillend voor de diverse vormen van immuundeficiëntie.¹⁶ Soms is een infectie of ontsteking die ontstaan is na immunisatie met een levend-verzwakt vaccin de eerste aanwijzing dat er sprake is van een afweerstoornis.

Bij immuundeficiëntie komt kanker relatief veel voor en het betreft dan meestal, maar niet altijd, het ontstaan van lymfoïde maligniteiten, zoals lymfoom, de ziekte van Hodgkin en leukemie.^{9 24} Dit betreft in het bijzonder sommige vormen van immuundeficiëntie, zoals ataxia teleangiectasia, Bloom-syndroom en Nijmegen-breuk-syndroom, CVID, Wiskott-Aldrich-syndroom en – in mindere mate – ernstige gecombineerde immuundeficiëntie. Bij IgA-deficiëntie, CVID en hypo- of agammaglobulinemie wordt ook adenocarcinoom gevonden.²⁴ Bij X-gebonden agammaglobulinemie is recentelijk gebleken dat colorectumcarcinoom relatief frequent kan optreden.²⁵

De sterfte verschilt sterk bij de verschillende vormen van immuundeficiëntie. De gegevens van deze inventarisatie maken duidelijk dat de sterfte zeer groot is bij ernstige gecombineerde immuundeficiëntie, bij een selectieve stoornis in de cellulaire afweer en bij immuundeficiëntie gepaard gaande met chromosale breuken. De huidige mogelijkheden voor therapie zijn echter aanzienlijk verbeterd, hetgeen in het bijzonder geldt voor beenmergtransplantatie bij SCID-patiënten.²⁶

De Nederlandse inventarisatie levert een aantal bijzondere gegevens op. Het vóórkomen van IgA-deficiëntie in families van patiënten met een late onset-agammaglobulinemie, in combinatie met de bevinding dat zich bij ten minste 2 patiënten met IgA-deficiëntie een

late onset-agammaglobulinemie ontwikkelde, past bij de recente suggestie dat het hier mogelijk een en dezelfde ziekte betreft met een verschillende immunologische expressie.^{19 27} Voorts is de man-vrouw-verhouding onder patiënten met IgA-deficiëntie > 1 (zie tabel 1). De Zweedse inventarisatie vermeldt een zelfde waarneming voor de subgroep van IgA-deficiëntie-patiënten met chronische inflammatoire darmziekten.¹² In de Nederlandse patiëntengroep komen voorts een aantal unieke afwijkingen voor, zoals deficiëntie van κ -type immunglobulinen,²⁸ C1s-deficiëntie,²⁹ een selectieve deficiëntie van IgA2,³⁰ en een selectieve deficiëntie van IgG1.^{31 32} Vermelding dient ook het zogenaamde Nijmegen-breuksyndroom, dat klinisch, cytogenetisch en immunologisch overeenkomsten vertoont met ataxia teleangiectasia en gekenmerkt wordt door microcefalie, groeivertraging, faciale afwijkingen, multipale translocaties van de chromosomen 7 en 14 en stralingsovergevoeligheid.^{33 34}

Bij sommige patiënten moest op grond van nieuwe inzichten de oorspronkelijke diagnose worden herzien. Zo werd bij 2 patiënten met de oorspronkelijke diagnose 'chronische granulomateuze ziekte' in latere instantie een deficiëntie van LFA1, CR3 en GP150/95 vastgesteld,^{35 36} dat wil zeggen het syndroom waarbij het ontbreken van leukocyt-adhesiemoleculen de oorzaak is van een stoornis in de chemotaxis, in de adherentie aan vaatwandendotheel, in de diapedese en in de aanhechting van fagocyterende cellen aan al of niet geopsoniseerde micro-organismen.³⁷

Wij danken voor hun bijdrage: dr.C.G.M. Kallenberg, internist, afd. Klinische Immunologie, Academisch Ziekenhuis Groningen; dr.W.Kamps, kinderarts, afd. Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen; prof.dr.L.Kater, internist, afd. Klinische Immunologie en Infectieziekten, Academisch Ziekenhuis Utrecht; mw.dr.J.Kluin-Nelemans, internist, afd. Hematologie, Academisch Ziekenhuis Leiden, voorheen: afd. Klinische Immunologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein en dr.W.Kuis, kinderarts, afd. Klinische Immunologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht.

ABSTRACT

Immunodeficiency in the Netherlands; a clinical and immunological survey, 1970-1983.

Objective. Inventory of patients with immunodeficiency in the Netherlands.

Design. Retrospective over the period 1970-1983.

Setting. Dutch Working Group on Immunodeficiency, University Children's Hospital, 'Het Wilhelmina Kinderziekenhuis', Utrecht.

Method. A questionnaire with specific information on immunodeficient patients was completed by clinical members of the Working Group i.e. paediatricians and internists. Diagnosis of the immunodeficiency was according to WHO recommendations.

Results. The data of 336 patients could be included and analysed. Defects in humoral immunity were the most common (62.9%), followed by combined defects (18.75%), T cell defects (7.4%), phagocytic disorders (6.8%) and complement component deficiencies (2.7%). Sixty-two patients (15.5%) died, notably those with combined T and B cell defects, selective T cell defects and those with immunodeficiency based on DNA repair defects. Autoimmunity was relatively frequent in immunodeficiency (7.7%) as was cancer (2.7%).

Conclusion. Results were similar to those of other European countries.

LITERATUUR

- ¹ Zegers BJM. Immuundeficiëntie op de kinderleeftijd. In: The TH, Kallenberg CGM, eds. *Klinische immunologie*. Houten: Bohn Staf-leu Van Loghum, 1990: 153-70.
- ² Good RA, Peterson RDA, Perey DY, Finstad J, Cooper MD. The immunological deficiency diseases of man: consideration of some questions asked by these patients with an attempt at classification. *Birth Defects* 1968; 4: 17-39.
- ³ Anonymus. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Immunodef Rev* 1992; 3: 195-236.
- ⁴ Pearl ER, Vogler LB, Okos AJ, Christ WM, Lawton AR, Cooper MD. B lymphocyte precursors in human bone marrow: an analysis of normal individuals and patients with antibody deficient states. *J Immunol* 1978; 120: 1169-75.
- ⁵ Griscelli C, Durandy A, Virelizier JL, Ballet JJ, Daquilard F. Selective defect of precursor T cells associated with apparently normal B lymphocytes in SCID. *J Pediatr* 1978; 93: 404-11.
- ⁶ Sullivan JL, Woda BA. X-linked lymphoproliferative syndrome. *Immunodef Rev* 1989; 1: 325-47.
- ⁷ Kuis W, Roord JJ, Zegers BJM, et al. Heterogeneity of immune defects in three children with a chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Clin Immunol* 1985; 5: 377-85.
- ⁸ Kersey JH, Spector BD, Good RA. Cancer in children with primary immunodeficiency. *J Pediatr* 1974; 84: 263-70.
- ⁹ Spector BD, Perry GS, Kersey JH. Genetically determined immunodeficiency diseases and malignancy. Report from the immunodeficiency-cancer registry. *Clin Immunol Immunopathol* 1978; 11: 12-29.
- ¹⁰ Rosenblatt HM, Shearer WT. Immunodeficiency and cancer. In: Finegold MJ, Bennington JL, eds. *Pathology of neoplasia in children and adolescents*. Philadelphia: Saunders, 1986: 31-45.
- ¹¹ Luzi G, Businco L, Aiuti F. Primary immunodeficiency syndromes in Italy: a report of the national register in children and adults. *J Clin Immunol* 1983; 3: 316-20.
- ¹² Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children 1974-1979. *J Clin Immunol* 1982; 2: 86-92.
- ¹³ Hayakawa H, Iwata T, Yata J, Kobayashi N. Primary immunodeficiency syndrome in Japan. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome. *J Clin Immunol* 1981; 2: 31-9.
- ¹⁴ Hertel T, Koch C. Updating of the Danish registry for primary immunodeficiencies. In: Vossen JM, Griscelli C, eds. *Progress in immunodeficiency research and therapy II*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1986: 329-32.
- ¹⁵ Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol* 1988; 8: 479-85.
- ¹⁶ Vossen JM, Zegers BJM. Diagnostisch onderzoek bij patiënten met een verdenking op een immunologische afweerstoornis. *Tijdschr Kindergeneesk* 1988; 56: 174-84.
- ¹⁷ Mensink EJBM, Schuurman RKB. Immunodeficiency disease genes on the X chromosome. *Dis Markers* 1987; 5: 129-40.
- ¹⁸ Saint Basille G de, Fischer A. X-linked immunodeficiencies: clues to genes involved in T/B cell differentiation. *Immunol Today* 1991; 12: 456-61.
- ¹⁹ Schaffer FM, Monteiro RC, Volanakis JE, Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodef Rev* 1991; 3: 15-44.
- ²⁰ Tiller TL, Buckley RH. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases and long-term follow-up. *J Pediatr* 1978; 92: 347-53.
- ²¹ McGeady SJ. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: need to reconsider name and definition. *J Pediatr* 1987; 110: 47-50.
- ²² Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. A review with presentation of 10 new cases. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 362-8.
- ²³ Rother K, Rother U. Hereditary and acquired complement deficiencies in animals and man. Introduction. *Allergy* 1986; 39: 1-7.
- ²⁴ Filipovich AH, Heinitz KKI, Robison LL, Frizzera G. The Immunodeficiency Cancer Registry. A research resource. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9: 183-4.
- ²⁵ Meer JWM van der, Weening RS, Schellekens PTA, Munster IP van, Nagengast FM. Colorectal cancer in patients with X-linked agammaglobulinaemia. *Lancet* 1993 (ter perse).
- ²⁶ Fischer A. Severe combined immunodeficiencies. *Immunodef Rev* 1992; 3: 83-100.
- ²⁷ Schaffer FM, Palermos J, Zhu ZB, Bargert BO, Cooper MD, Volanakis JE. Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share polymorphism of major histocompatibility complex class III genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8015-9.
- ²⁸ Zegers BJM, Maertzdorf WJ, Loghem E van, et al. Kappa-chain deficiency. An immunoglobulin disorder. *N Engl J Med* 1976; 294: 1026-30.
- ²⁹ Pondman KW, Stoop JW, Cormane RH, Hannema AJ. Abnormal C1 in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1968; 101: 811.
- ³⁰ Loghem E van, Zegers BJM, Bast EJEG, Kater L. Selective deficiency of IgA2. *J Clin Invest* 1983; 72: 1918-23.
- ³¹ Loghem E van, Sukernik RI, Osipova LP, et al. Gene deletion and gene duplication within the cluster of human heavy-chain genes. Selective absence of IgG sub-classes. *J Immunogenet* 1980; 7: 285-99.
- ³² Smith CJE, Hammarstrom L, Henter JJ, Lange GG de. Molecular and serologic analysis of IgG1 deficiency caused by new forms of the constant region of the Ig H chain deletions. *J Immunol* 1989; 142: 4514-9.
- ³³ Weemaes CMR, Hustinx TWJ, Scheres JMJC, Munster PJJ van, Bakkeren JAJM, Taalman RDFM. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 557-64.
- ³⁴ Jaspers NGJ, Taalman RDFM, Baan C. Patients with an inherited syndrome characterized by immunodeficiency, microcephaly and chromosomal instability: genetic relationship with ataxia teleangiectasia. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 66-73.
- ³⁵ Weening RS, Roos D, Weemaes CMR, Homan-Muller JWT, Schaik MLJ van. Defective initiation of the metabolic stimulation in phagocytizing granulocytes: a new congenital defect. *J Lab Clin Med* 1976; 88: 757-68.
- ³⁶ Berkinshaw CJ, Weemaes CMR, Roos D, Tetteroo PAT, Weening RS. Congenital deficiency of leukocyte-adherence glycoproteins: a familial defect. *Neth J Med* 1987; 31: 158-70.
- ³⁷ Anderson DC, Springer TA. Leukocyte adhesion deficiency: an inherited defect in the Mac-1, LFA-1, and p150.95 glycoproteins. *Annu Rev Med* 1987; 38: 175-94.

Aanvaard op 24 augustus 1993