

Activerende PI3K δ -mutaties: behandelbare primaire immuundeficiënties

24 mei 2024

© Tijdschrift voor Geneeskunde en Gezondheidszorg

Welk type antistoffen wordt als eerste aangemaakt bij een nieuwe infectie?

- a. IgG
- b. IgA
- c. IgE
- d. IgM

Recidiverende infecties van de bovenste en de onderste luchtwegen bij kinderen moeten een arts waarschuwen voor een onderliggende diagnose van primaire immuundeficiëntie. Het geactiveerd PI3K δ -syndroom (APDS) is een gecombineerde immuundeficiëntie veroorzaakt door heterozygote 'gain-of-function'-mutaties in PIK3CD of PIK3R1.

De ontwikkeling, proliferatie en effectorfunctie van B-, T- en NK-cellen vormen een ingewikkeld proces dat plaatsgrijpt in verschillende stappen. In het signalisatieproces van B-cel-, T-cel-, NK-cel- en cytokinereceptoren speelt PI3K een belangrijke rol. De integratie en de signaalsterkte beïnvloeden het lot van die cellen, dit kan gaan om apoptose, anergie, proliferatie, uitrijping tot een volgend stadium en effectorfunctie. Een stoornis in het fysiologische functioneren van PI3K heeft een grote impact op de ontwikkeling van immuniteit bij de patiënt.

Patiënten met APDS vertonen een verhoogde activatie van PI3K-AKT-activatie, wat leidt tot een partiële blokkering van de B-celontwikkeling in het beenmerg. De latere stap van classeswitch wordt bovendien geblokkeerd. Dat uit zich gewoonlijk in een verminderde vaccinrespons en hypogammaglobulinemie met relatieve IgM-toenamen. Er is ook een progressieve afname in perifere B-celaantallen. Consistent met dat B-celdefect is er een overheersing van ingekapselde bacteriën (*Haemophilus influenzae* en *Streptococcus pneumoniae*) in respiratoire isolaten van APDS-patiënten. Er is verder ook een accumulatie van terminaal gedifferentieerde CD57(+)-senescente-CD8+-effector-T-cellen en een progressieve afname in naïeve T-cellen aangetoond.

Coulter et al. bestudeerden het klinische spectrum en de kenmerken van APDS in een grote cohort en vonden dat recidiverende sinopulmonale infecties (98%) en niet-neoplastische lymfoproliferatie (75%) gebruikelijk waren vanaf de kindertijd. De incidentie van bronchiëctasieën in de APDS-populatie lijkt bovendien erg hoog te zijn (60%). Het onderliggende mechanisme is nog niet volledig begrepen. Ernstige of terugkerende herpesinfecties en auto-immuniteit zijn andere kenmerken.

Infectieuze complicaties	Niet-infectieuze complicaties
Herhaalde luchtweginfecties Chronische rinosinusitis Herhaalde otitis media Pneumonie Bronchiëctasieën	Lymfadenopathie Hepatomegalie Splénomegalie
Ernstige of persisterende herpesvirusinfecties EBV, CMV, HSV en VZV	Auto-immuunziekte (cytopenie, glomerulonefritis, artritis, scleroserende cholangitis, enz.)
Lymfadenitis, cellulitis, tonsillitis	Nodulaire mucosale lymfoïde hyperplasie Lymfoom
Oculaire infecties	Ontwikkelingsvertraging in APDS2

EBV: Epstein-Barrvirus; CMV: cytomegalovirus; HSV: herpes simplexvirus; VZV: varicella-zostervirus; APDS2: activated PI3K δ -syndroom type 2.

Klinische manifestaties van APDS.

Gezien de vastgestelde antistofdeficiëntie moeten APDS-patiënten immunoglobulinesubstitutietherapie krijgen met of zonder antibiotische profylaxe. In geval van aanhoudende viremie kan antivirale therapie noodzakelijk zijn. Wegens de achteruitgang van de immuniteit van T-cellen kan men als definitieve behandelingsoptie een hematopoëtische stamceltransplantatie overwegen.

Innovatieve therapieën maken gebruik van 'repurposing drugs' die inwerken op de signaalcascade om de effecten van hyperactivatie van PI3K te herstellen. Rapamycine (ook 'sirolimus' genoemd) is een mTOR-remmer die gebruikt wordt om mTOR te reguleren in T-cellen van APDS-patiënten. Een andere nieuwe therapie is de specifieke PI3K δ -remmer idelalisib, oorspronkelijk goedgekeurd voor gebruik bij chronische lymfatische leukemie en non-hodgkinlymfoom. Het is daarom belangrijk om de patiënt bij een vermoeden van immuundeficiëntie vroegtijdig naar een gespecialiseerd centrum te verwijzen.

Meer weten over dit onderwerp?

Bekijk dan de oorspronkelijke bijdrage in TvGG:

[Activerende PI3K \$\delta\$ -mutaties: klinische en biochemische presentatie van behandelbare primaire immuundeficiënties](#)

Auteur(s): I. MEYTS, M. DE KEUKELAERE, G. BUCCIOL

DOI: 10.47671/TVG.77.21.080

Deze publicatie bevat illustraties, foto's, afbeeldingen, lay-out van documenten, grafische ontwerpen, tekst, lettertypen en andere informatie (hierna "Inhoud" genoemd). Deze publicatie en alle Inhoud zijn het auteursrechtelijk eigendom van Tijdschrift voor Geneeskunde vzw. Alle rechten op deze Inhoud zijn wereldwijd voorbehouden. Het is strikt verboden de Inhoud of een deel daarvan te behouden, kopiëren, distribueren, publiceren, of gebruiken zonder voorafgaande en uitdrukkelijke toestemming van Tijdschrift voor Geneeskunde vzw.