



Jan Yperman Ziekenhuis

Briekestraat 12 • 8900 Ieper
Tel: +32 57 35 73 20 • Fax: +32 57 35 73 29
biologen@yperman.net • www.yperman.net/lkb

LABO KLINISCHE BIOLOGIE

Van: De Keersmaecker, Luc

Verzonden: dinsdag 4 november 2014 23:00

Aan: Pneumologen; Soenen, Ann-Catherine; Ulrichs, Herman; Groep heelkunde en urologie; Van Besien, Bart; Thorrez, Koen; Feys, Christian; Groepslijst artsen nefrologie; Groepslijst artsen-assistenten JYZ; Lensen, Filip; Geldhof, Kurt; Debaere, Debbie; Demuynck, Hilde; Moyaert, Geert

Onderwerp: Subtypering B-lymfocyten & classificatie bij Common Variable Immundeficiency (CVID)

Geachte arts,

BETREFT: analyse B-lymfocyten subpopulaties in JY voor classificatie van CVID – associatie met niet-infectieuze complicaties

Sinds dit voorjaar typeren we op vraag van de pediaters de B-lymfocyten bij CVID. Aanvankelijk volgden we de Freiburg classificatie (Warnatz K, Blood, 2002). Sinds kort hebben we de analyse uitgebreid en kunnen we volledig rapporteren zoals beschreven in de EUROClass trial (Wehr C, Blood, 2008).

CVID prevalentie 1/25.000 à 1/50.000, bij alle leeftijden maar diagnose meestal bij 20 tot 40 jarigen, diagnostiek bij kinderen vanaf 4J, problematische **delay in de diagnose** dikwijls van meerdere jaren.

CVID, ESID criteria voor diagnose:

- Laag IgG (gewoonlijk <4 g/L) en een gedaalde IgA of IgM >> **DOSAGE IMMUNOGLOBULINE** bij onverwachte/recurrente infectie bij jonge patiënten is de basis!
- Gedaalde/geen vaccinatie respons (en/of geen of weinig isohemagglutinenen = anti-A, anti-B)
- Geen andere reden voor lage immunoglobulines (drug induced, proteïn-loss, andere primaire immunodeficiënties (PID)..)

CVID is de meest voorkomende diagnose binnen de primaire antistof deficiënties en presenteert zich zeer heterogeen, naast acute en chronische infecties worden een reeks **NIET-infectieuze complicaties** gezien. De NIET-infectieuze complicaties zijn onder meer:

- Lymfo-proliferatieve aandoeningen; splenomegalie, lymfadenopathie
- Granulomateuze aandoeningen; Granulo-lymphomateuze interstitiële lung disease (GLILD), niet-verkazende granulomen,..
- Auto-immune aandoeningen; hematologisch (ITP, AIHA, cytopenie) of orgaan specifiek.
- Onverklaarde enteropathie; onverklaarde diarree, malabsorptie, inflammatoire darmaandoeningen, lymfoïde hyperplasie,...

Aanwezigheid van 1 of meer van bovenstaande niet-infectieuze complicaties betekent veel hogere mortaliteit (Resnick ES, Blood, 2012 – mortaliteit over 4 decaden, hazard ratio = 10.95 P<0.0001 en associatie met lymfoom, hepatitis, long aandoeningen en gastro-intestinale ziekte, niet met andere presentaties van niet-infectieuze complicaties in CVID)

LABO KLINISCHE BIOLOGIE

Apr. Biol. L. De Keersmaecker • Apr. Biol. C. De Ridder • Dr. L. Deconinck
Apr. Biol. R. Joseph • Apr. Biol. P. Vandecandelaere

Binnen de B lymfocyten (CD19+) worden 3 subpopulaties gekwantificeerd :

1. **smB** = switched memory B cells, CD27+sIgM-sIgD-

smB+ : > 2 % vd CD19+	smB- : ≤ 2% vd CD19+
------------------------------	-----------------------------
2. **Tr** = Transitional B cells, CD38^{hi}sIgM^{hi}

Tr^{hi} : ≥ 9 % vd CD19+	Tr^{norm} : < 9% vd CD19+
---	--
3. **CD21^{lo}** = Intermediate B-cells, CD21^{lo}CD38^{lo}

CD21^{norm} : < 10 vd CD19+	CD21^{lo} : ≥ 10 % vd CD19+
--	--

Op basis van de subtypering wordt CVID ingedeeld in subgroepen.

De prevalentie van de niet-infectieuze complicaties is geassocieerd met deze subgroepen.

Associatie met niet-infectieuze complicaties in CVID,

Groep B+ (> 1% B-Ly):

- Subgroep **smB-** : associatie met **splenomegalie** (P<0.001) en **granulomateuze** aandoeningen (P=0.001) tov smB+
- Subgroep **smB-Tr^{hi}** : associatie met **lymphadenopathy** (P=0.002) tov smB+ Tr^{norm}
- Subgroep **smB-21^{lo}** : associatie met **splenomegalie** (P<0.001) tov smB-21^{norm} en (P=0.03) tov smB+21^{norm}.

Enkel fenotype 21lo: smB+21lo associatie splenomegalie (P=0.009) tov smB+21norm .

- Subgroep **smB-21^{lo}** : associatie met **granulomateuze aandoeningen** (P < 0.016) tov smB+21^{norm} (in smB+21^{norm} vrijwel afwezig 1/60).

Leeftijd bij onset/diagnose: **smB- 21^{norm}** : onset 19J ±13 en diagnose(delay) 28J ±13 tov (P=0.006/P=0.02) **smB+21^{norm}** : onset **31J** ±15 en diagnose 36J ±14.

Groep B- (≤ 1% B-Ly) is niet geanalyseerd in de EUROClass trial maar gaat gepaard met verminderde overleving, meer chronische longaandoeningen en niet-lymfatische tumoren (Resnick ES, Blood, 2012)

De analyse van de subsets kan aangevraagd worden op P3 van de standaard labo aanvraag:

☐ Lymfocytensubsets PB ● 0 Standaard set : CD3, CD4, CD8, CD19, NK-cel
 ➔ 0 Class Switched Memory B-cells (CVID)

De rapportage is ook aangepast naar meer verstaanbare testnamen.

Met de analyse willen we u diagnostische argumenten aanreiken om in CVID, de niet-infectieuze complicaties vlug te herkennen, en de therapie er eventueel naar aan te passen.

Collegialiter,
Luc De keersmaecker

Voorbeeld in C2M:

Via LAB, resultaten:

Switched Mem.B %CD19	1.50
Switched Mem.B %Ly	- 0.15
Switched Mem.B #	- 0.6
Transitional B Ly	5.0
Intermed. B Ly (211)	+ 15.0
RESL. IMMUNOFENOTYP	
INFECT. SEROLOGIE	
VDRL	
TPHA	
Mycopl. A1 - IgG/tot.	
Ep.-Bar EBNA	
Ep.-Bar VCA-IgM	
Toxoplasma IgG	
URINE	
Urine RBC	
Urine WBC	
Urine cilind. pathogen	
Urine cyl. niet path.	
Urine kristallen	
Urine gisten	
Urine kernen	
Urine epitheelcellen	
Ux. kleine rode cel	
Urine Sperma	
Glucose strip	
Glucose kwikbuis	
Enk. strip	

Resultaat Info
 Toestand: Volledig/bevestigd Eenheid: Ref Waarden: Test ID: F0BQL

Resultaat:
 Alle B,T en NK subsets zijn lager dan normaal. In het kader van COVID geeft de B-Ly subset analyse fenotype : B+smb-211a

COMMENTAAR:
 Met de subtypering van de B-lymfocyten wordt COVID ingedeeld in subgroepen en prevalentie van de niet-infectieuze complicaties is geassocieerd met deze subgroepen (Wehr C, Blood, 2008)
 Associatie met niet-infectieuze complicaties in COVID, voor groep B+ (> 1% B-Ly):
 Subgroep smb- ass. met splenomegalie (P<0.001) en granulomateuze aand. (P=0.001) tov smb+
 Subgroep smb-TrH1 ass. met lymfadenopathie (P=0.002) tov smb+Trnorm
 Subgroep smb-211a ass. met splenomegalie (P < 0.001) tov smb-21norm en (P=0.03) tov smb+21norm
 -> Enkel voor fenotype 211a : smb+211a ass. splenomegalie (P=0.009) tov smb+21norm .
 Subgroep smb-211a ass. met granulomateuze aand. (P<0.014) tov smb+21norm.
 Leeftijd bij onset/diagnose: smb-21norm onset 193 a13 en diagnose(delay) 283 a13 tov smb+21norm onset 113 a15 en diagnose 163 a14 (P=0.006 en P=0.02).
 Groep B- (= < 1% B-Ly) is niet geanalyseerd in de EUROClass trial maar gaat gepaard met verminderde overleving, meer chronische longaandoeningen en niet-lymfatische tumoren (Kessick ES, Blood, 2012)
 - Freiburg classif.: Groep I: <0.4% smb op ALLE lymfocyten en groep II: >0.4% (groep I: ass. met non-infect.compl.) (Wanatz X, Blood, 2002).
 - COVID in de pediatrie: absoluut aantal smb <5/µL = hogere incidentie meningitis, sepsis, bronchiectasis, gran. longziekte, autoimmune cytopenie en hematologische maligniteiten. (Young PL, Pediatr Allergy Immunol., 2010)(van de Ven AA, Pediatr Allergy Immunol., 2011)

Via LABWEB

Switched Mem.B %CD19	1.50	NCD19+	1.00-43.00
Switched Mem.B %Ly	0.15	- %Lymf0	1.00-2.20
Switched Mem.B #	0.6	-	5.5-73.0
Transitional B Ly	5.0	-	1.0-35.0
Intermed. B Ly (211)	15.0	+ %CD19+	1.0-11.0

RESL. IMMUNOFENOTYP

Alle B,T en NK subsets zijn lager dan normaal. In het kader van COVID geeft de B-Ly subset analyse fenotype : B+smb-211a

COMMENTAAR:
 Met de subtypering van de B-lymfocyten wordt COVID ingedeeld in subgroepen en prevalentie van de niet-infectieuze complicaties is geassocieerd met deze subgroepen (Wehr C, Blood, 2008)
 Associatie met niet-infectieuze complicaties in COVID, voor groep B+ (> 1% B-Ly):
 Subgroep smb- ass. met splenomegalie (P<0.001) en granulomateuze aand. (P=0.001) tov smb+
 Subgroep smb-TrH1 ass. met lymfadenopathie (P=0.002) tov smb+Trnorm
 Subgroep smb-211a ass. met splenomegalie (P < 0.001) tov smb-21norm en (P=0.03) tov smb+21norm
 -> Enkel voor fenotype 211a : smb+211a ass. splenomegalie (P=0.009) tov smb+21norm .
 Subgroep smb-211a ass. met granulomateuze aand. (P<0.014) tov smb+21norm.
 Leeftijd bij onset/diagnose: smb-21norm onset 193 a13 en diagnose(delay) 283 a13 tov smb+21norm onset 113 a15 en diagnose 163 a14 (P=0.006 en P=0.02).
 Groep B- (= < 1% B-Ly) is niet geanalyseerd in de EUROClass trial maar gaat gepaard met verminderde overleving, meer chronische longaandoeningen en niet-lymfatische tumoren (Kessick ES, Blood, 2012)
 - Freiburg classif.: Groep I: <0.4% smb op ALLE lymfocyten en groep II: >0.4% (groep I: ass. met non-infect.compl.) (Wanatz X, Blood, 2002).
 - COVID in de pediatrie: absoluut aantal smb <5/µL = hogere incidentie meningitis, sepsis, bronchiectasis, gran. longziekte, autoimmune cytopenie en hematologische maligniteiten. (Young PL, Pediatr Allergy Immunol., 2010)(van de Ven AA, Pediatr Allergy Immunol., 2011)