



Geactiveerd PI3 Kinase Delta-Syndroom (APDS)

Herkennen, begrijpen en behandelen



Geactiveerd PI3 Kinase Delta-Syndroom (APDS) is een afweerstoornis. Hieronder vertellen we u meer over APDS, wat de gevolgen van APDS zijn en welke behandelingen we uitvoeren.

Wat is APDS?

APDS is een afkorting voor Activated PI3 Kinase Delta Syndroom. APDS is een afweerstoornis (ook wel: immuundeficiëntie). Afweerstoornissen zijn erg zeldzaam.

Oorzaak

APDS is een erfelijke ziekte. In ons erfelijk materiaal (DNA) kan een foutje zitten. Dit kun je van je ouders erven, maar het kan ook vanzelf ontstaan.

Een gen is een stukje DNA. Er zijn in totaal zo'n 20.000 genen. Bij APDS zit het foutje in het PIK3CD-gen. Als APDS wordt doorgegeven via de ouders, dan gaat dat op een manier die we autosomaal-dominante erfelijkheid noemen. Meer informatie en uitleg hierover kunt u lezen op: <https://erfelijkheid.nl/erfelijk/autosomaal-dominant>.

Gevolgen

PI3 Kinase delta is een enzym in het lichaam (eiwit). Het heeft een belangrijke functie in het doorgeven van signalen in de afweercellen. Ook is het betrokken bij verschillende processen in de cel. Bij APDS is het PI3 Kinase delta enzym overactief. Signalen worden te lang of te sterk doorgegeven. Hierdoor blijven de afweercellen zich vermeerderen. Ondanks dat de reden voor vermeerdering (zoals een infectie) niet bestaat. Ook worden er cellen gestimuleerd om zich te vermeerderen, waarbij dat helemaal niet moet. Daardoor worden cellen te vroeg oud en sterven ze af. Dit heeft tot gevolg dat er uiteindelijk een tekort is aan sommige afweercellen. Kortom: het afweersysteem kan dan zijn werk niet goed doen en dat geeft gezondheidsklachten.

Symptomen

De klachten van APDS beginnen vaak al op de kinderleeftijd, met steeds terugkerende infecties. Maar er zijn ook patiënten die pas in de puberteit of als jongvolwassene de eerste klachten ('symptomen') krijgen. Niet alle patiënten hebben dezelfde symptomen. Ook de ernst van de ziekte verschilt.

Infecties

Veel APDS-patiënten maken als kind veel luchtweginfecties door. Vaak gaat het om infecties van de longen. Maar ook middenoorontstekingen en infecties van de bijholtes komen vaak voor. Deze infecties verlopen bij mensen met APDS vaak ernstiger dan bij gezonde mensen. Ze kunnen daardoor schade oplopen. Middenoorontstekingen kunnen bijvoorbeeld littekens achterlaten op het trommelvlies. Dat kan gehoorverlies geven. Ook virusinfecties zoals waterpokken en de ziekte van Pfeiffer verlopen vaak ernstiger. De virussen blijven vaak lang in het bloed aanwezig.

Vergrote organen

Als de afweercellen bij APDS overactief zijn, dan kunnen de klieren in het lichaam opgezet zijn. We zien dan soms ook een vergrote lever en milt. Een vergrote milt kan zo ernstig zijn, dat er ook een behandeling nodig is. Bij sommige patiënten is een vergrote milt het eerste teken van een



afweerstoornis. Door de verstoorde werking van het afweersysteem en de onbedoelde vermeerdering van cellen, hebben patiënten met APDS een hogere kans op lymfklierkanker. Door lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek proberen we veranderingen zo vroeg mogelijk op te sporen.

Auto-immuunklachten

Een niet goed werkend afweersysteem kan zich ook richten tegen het eigen lichaam. Het lichaam maakt dan auto-antistoffen aan. Dat betekent dat afweerstoffen zich niet tegen een infectie, maar tegen het eigen lichaam richten. Dat kan verschillende klachten geven. Zoals een tekort aan bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen, of een niet goed werkende schildklier. Ook kunnen patiënten last krijgen van pijn en ontstekingen in hun gewrichten. Deze klachten heten 'auto-immuunklachten'.

Bij sommige patiënten zien we veranderingen in de slijmvliezen van het maag-darmkanaal. Er ontstaat dan een chronische darmontsteking, zoals bij de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Patiënten kunnen last hebben van buikpijn en diarree. Patiënten vallen dan af en jonge patiënten groeien minder goed.

Andere symptomen

Omdat het PI3 Kinase delta enzym ook een (kleine) rol speelt in andere cellen, zijn er ook andere symptomen bij patiënten met APDS. De meeste patiënten hebben een lichte ontwikkelingsachterstand. Soms zien we ook afwijkingen in de vorm van het hoofd of het gezicht.

Onderzoek en diagnose

Gesprek

Om een goed beeld te krijgen van een patiënt beginnen we altijd eerst met een gesprek. We bespreken dan welke klachten en ziektes de patiënt heeft gehad. We staan vooral stil bij infecties en auto-immuunklachten. Ook vragen we altijd welke ziektes en klachten voorkomen in de familie. Omdat een niet goed werkend afweersysteem ook de kans op lymfklierkanker verhoogt, bespreken we ook of er mensen in de familie zijn die dat hebben (gehad). Zo'n gesprek noemen we een 'anamnese'.

Lichamelijk onderzoek

Meteen na het gesprek doen we lichamelijk onderzoek. Daarbij kijken we naar tekenen van infecties en krijgen we een goed beeld van de gezondheid van de patiënt. We kijken onder meer in de mond en de oren, en we luisteren naar het hart en de longen.

Bloedonderzoek

Ook doen we ook uitgebreid bloedonderzoek. We kijken naar algemene dingen, maar ook heel specifiek naar het afweersysteem. Omdat APDS zo zeldzaam is, weten we nog niet alles over deze ziekte. We weten bijvoorbeeld nog niet precies welke bloeuitslagen van het immuunsysteem afwijkend zijn bij APDS-patiënten. We zien bij de meeste APDS-patiënten wel dat sommige stukjes in het afweersysteem minder goed werken. Het bloedonderzoek moeten we soms een paar keer herhalen voordat we de afwijkingen vinden.



Weefselonderzoek

Als klieren gezwollen zijn of als er darmklachten zijn, dan is het soms nodig om weefsel te onderzoeken. We nemen dan een stukje weefsel weg om het beter te kunnen bekijken. Dat noemen we een 'biopsie'.

Genetisch onderzoek

Tenslotte geeft genetisch onderzoek de meeste duidelijkheid over de diagnose APDS. Bij genetisch onderzoek onderzoeken we het DNA.

Erfelijk onderzoek voor familieleden

Wordt de diagnose APDS gesteld? Dan bieden we dan altijd erfelijk onderzoek aan naaste familieleden aan (ouders, zussen, broers). Dit doen we omdat APDS een erfelijke ziekte is. U wordt dan doorverwezen naar de polikliniek klinische genetica.

Over de behandeling

Er is helaas nog geen eenvoudige behandeling die de oorzaak van APDS kan aanpakken en die de overactieve PI3 Kinase delta kan afremmen. Er wordt daarom veel onderzoek gedaan naar de werking van het afweersysteem, en naar afweerstoornissen en auto-immuunziekten.

De manier waarop we APDS behandelen, hangt af van verschillende dingen. De ernst van de klachten en de complicaties bepalen hoe we de behandeling steeds bijsturen en aanpassen.

Antibiotica

Als een APDS-patiënt een bacteriële infectie heeft, dan behandelen we deze snel met antibiotica. Als er steeds terugkerende infecties zijn, dan kan het nodig zijn om langdurig antibiotica te geven om infecties te voorkomen. Dat noemen we 'onderhoudsantibiotica'.

Infuus

Als dit niet genoeg effect heeft en de patiënt te weinig of niet goed werkende afweerstoffen heeft, dan is het nodig om een infuus te krijgen. In zo'n infuus zitten afweerstoffen (= antistoffen). We noemen die 'immuunglobulines'. Antistoffen worden na bepaalde tijd weer in het lichaam afgebroken. Daarom moeten de infusen regelmatig gegeven worden. Als u in aanmerking komt voor infuusbehandelingen, dan krijgt u daar uitgebreide uitleg over.

Medicatie

Bij patiënten met een vergrote milt, lever of lymfeklieren kunnen de organen zo groot worden, dat we met medicijnen moeten problemen om ze kleiner te laten worden. Daarnaast moeten auto-immuunziekten of infectieziekten, bijvoorbeeld in de darm of in de longen, worden behandeld. Het soort medicijnen die we wel voorschrijven bij APDS zijn 'immunosuppressiva'. Dit zijn medicijnen die het overactieve en verstoorde immuunsysteem onderdrukken. Een voorbeeld hiervan is rapamycine (sirolimus), dat bij APDS met succes wordt gebruikt.



Het gebruik van immunosuppressiva bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem is een ingewikkeld proces. Daarom is het belangrijk dat patiënten met APDS gecontroleerd en behandeld worden door een team met ervaring en expertise in APDS.

De behandelingen met (onderhouds-)antibiotica, infusen en immunosuppressiva kunnen de symptomen verminderen, maar niet helemaal onderdrukken. Als er veel infecties zijn geweest, kan dat blijvende schade geven. Zoals chronische longproblemen. Door de longen zo schoon mogelijk te houden, proberen we longproblemen zoveel mogelijk te voorkomen. Fysiotherapie kan daar goed bij helpen.

Is genezing mogelijk?

Tot nu toe kunnen patiënten met APDS niet daadwerkelijk genezen, omdat we de genetische fout niet zo maar kunnen repareren.

Beenmergtransplantatie

Een beenmergtransplantatie is in principe een mogelijke behandeling voor APDS. Het zieke immuunsysteem kan dan worden vervangen door een gezond afweersysteem. Bij een succesvolle transplantatie worden alle risico's door infecties, verstoorde immuunregulatie en lymfeklierreacties uitgeschakeld.

De ziekteverschijnselen van APDS die niets met het immuunsysteem te maken hebben (zoals vertraging in de groei en ontwikkeling) kunnen helaas niet worden genezen. Ook schade die is ontstaan door eerdere infecties kan niet meer worden hersteld. Een beenmergtransplantatie is geen eenvoudige ingreep en heeft ook veel risico's voor een patiënt. Per patiënt moeten alle voor- en nadelen heel goed tegen elkaar worden afgewogen. Daarom kan alleen het behandelteam in samenwerking met het beenmergtransplantatie-team beslissen welke APDS-patiënten in aanmerking komen voor een transplantatie. En wat daarvoor een goed moment zou zijn.

Veelgestelde vragen

Mogen APDS-patiënten wel vaccinaties?

Het doel van vaccinaties is dat het lichaam antistoffen aanmaakt tegen bepaalde ziektes. Maar als een patiënt een afweerstoornis heeft waarbij de aanmaak van antistoffen verstoord is, is vaccineren minder effectief. Toch is dat beter dan niet vaccineren.

Patiënten met APDS mogen alle vaccinaties met dode vaccins van het RIVM zonder problemen krijgen. Er zijn een paar uitzonderingen: vaccinaties met levende vaccins (zoals de BMR-prik en het rotavirus-vaccin) mogen alleen na overleg met het behandelteam worden gegeven.

Patiënten die immuunglobuline-infusen krijgen, hebben de meeste vaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma niet nodig. Ze zijn al beschermd door de antistoffen in het infuus. Sommige vaccinaties zijn toch zinvol, zoals de jaarlijkse griepvaccinatie. Een ander voorbeeld is de HPV-prik (vaccin tegen baarmoederhalskanker). Overleg altijd even met het behandelteam.



Kunnen mensen met APDS naar de kinderopvang, naar school en gaan werken?

Kinderen met APDS kunnen in principe gewoon naar de kinderopvang en naar school. Speciale isolatie- of hygiënemaatregelen bieden niet echt bescherming.

Bij overwegingen over een beroepskeuze is het wel zinvol om dit te bespreken met het behandelteam. Hebben patiënten veel schade door vroegere infecties of last van de behandeling? Dan is het misschien beter om minder uren te werken of bepaalde taken aan te passen aan de mogelijkheden van de APDS-patiënt.

Wat zijn de vooruitzichten op de lange termijn?

APDS kan erg wisselend verlopen en niet alle patiënten zijn even ziek. Dat maakt het moeilijk om te bedenken hoe de toekomst met APDS eruit zal zien.

Bij de meeste patiënten zien we dat de ziekte in fases verloopt. Periodes met infecties worden afgewisseld met periodes waarin de patiënt nauwelijks klachten heeft. De ziekte kan acuut, maar ook chronisch verlopen. Als er levenslange behandeling nodig is, heeft dat veel impact op het dagelijks leven. We noemen dat ook wel een 'verminderde kwaliteit van leven'.

Momenteel worden nieuwe medicijnen getest die de activiteit van de PI3 Kinase delta kunnen afremmen. We hopen met deze medicijnen in de toekomst zowel de infecties als de auto-immuunklachten te kunnen onderdrukken. Omdat de medicijnen niet de APDS zelf kunnen genezen, moeten patiënten ze wel hun leven lang gebruiken.

Heeft u nog vragen?

Bij vragen kunt u contact opnemen met het behandelteam. Dit zijn de contactgegevens:

- kinderinfectieziekten@erasmusmc.nl
- (06) 51 82 67 01
- Secretariaat polikliniek: (010) 703 61 04

Bronvermelding

Auteurs: Prof. Dr. Stephan Ehl & Henrike Ritterbusch

Universitätsklinikum Freiburg - Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI)

Vertaald en bewerkt door: Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, specialisme kinderimmunologie en -infectieziekten

Link naar de folder:

<https://patientenfolders.erasmusmc.nl/folders/apds-geactiveerd-pi3-kinase-delta-syndroom>





