

CD-markörer: T-celler, B-celler, NK-celler

Panel (analys)	CD-markörer
Lymfocytprofil Bas Basundersökning lymfocyter (T/B/NK)	CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56
Uppföljning CD4	CD3, CD4, CD8
Lymfocytprofil Bas + CD20 Basundersökning lymfocyter (T/B/NK) + CD20 På önskemål anges resultat för CD20+ T-celler och CD20+CD8+ T-celler	CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16/56
Uppföljning anti-CD20 behandling	CD19, CD3, CD16/56
Lymfocytprofil (organ Tx) Transplantation (solida organ)	CD3, CD4, CD8, CD19, HLA-DR
Lymfocytprofil (SCT) Transplantation (SCT)	CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, HLA-DR
Regulatoriska T-celler	CD4, CD25, CD194, CD127, CD45RO, HLA-DR
Naiva, minnes T-celler + TH1, TH2, TH17	CD4, CD8, CD197, CD45RA, CD183, CD196
Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS)	T-cellsreceptorer ($\alpha\beta$)

Indikation

Undersökning av lymfocyter har värde vid utredning och uppföljning av en lång rad sjukdomstillstånd såsom infektionsbenägenhet med misstanke om immundefekt, känd immunbristsjukdom, HIV, organ- och stamcellstransplantationer och autoimmuna sjukdomar. Rubbningar av cellulär immunitet kan också uppstå som en följd av immunsuppressiv behandling vid t ex organtransplantationer eller behandling med immunmodulerande medel som t ex monoklonala antikroppar mot immunmolekyler.

Medicinsk information

Bestämning av lymfocytpopulationer i blod baseras på olika ytantigen. Beteckningen CD står för "cluster of differentiation" och CD-numret anger en väl karakteriserad molekyl/molekyl-komplex som används för att definiera en bestämd cellpopulation. Valet av vilka lymfocytpopulationer som skall bestämmas i det enskilda fallet baseras dels på klinisk bakgrund och dels på tidigare undersökningsresultat.

Lymfocyter är de celler inom immunsystemet som svarar för specificitet och immunologiskt minne, det specifika immunförsvaret. B-celler utmognar till plasmaceller och producerar då antikroppar med bestämd specificitet. T-celler utgör den andra huvudgruppen av lymfocyter och svarar för specifik cellulär immunitet.

En grupp av T-celler, T-suppressor/cytotoxiska celler (CD8+ T-celler) har förmåga att skada eller döda andra celler. En annan grupp av T-celler, T-hjälpceller (CD4+ T-celler) bidrar till aktivering av andra lymfocyter vid ett immunsvar. Natural Killer (NK)-celler utgör en subpopulation av stora lymfocyter med talrika granulae i cytoplasman och räknas till det medfödda immunförsvaret.

Uppföljning av anti-CD20 behandling

Vid anti-CD20 behandling följer man antalet B-celler för att monitorera behandlingseffekten. Majoriteteten av B-celler uttrycker både CD19 och CD20-antigenet, varför behandlingseffekten av anti-CD20 behandlingen kan följas genom att mäta andelen och koncentrationen av CD19+ B-celler (indirekt analys).

CD20+ T-celler är en subpopulation av T-celler som har lågt uttryck av CD20 (CD20^{low}) jämfört med B-celler och de uttrycker inte andra markörer som är specifika för B-celler, såsom CD19. CD20+ T-cellers funktion tros vara utsöndring av inflammatoriska cytokiner som IL-2, IL-4, IL-17, TNF och IFN- γ .

Anti-CD20 behandling minskar antalet CD20+ T-celler i perifert blod och i CNS och enstaka studie har visat att dessa celler återkomma snabbare än B-celler. CD20+ T-celler kan vara en del av patogenesen i vissa typer av Multipel skleros.

Aktiverade T-celler

Vid bestämning av B- och T-celler samt NK-celler kan också andelen lymfocyter som uttrycker MHC klass II antigen (HLA-DR) bestämmas. Detta antigen finns på B-celler och normalt på någon procent av T-celler. Vid aktivering uttrycker T-celler HLA-DR varför en ökad andel HLA-DR positiva T-celler indikerar en aktivering av immunsystemet. Detta kan ses t ex vid en rejektionsreaktion efter en organtransplantation och vid olika infektioner, t ex med HIV.

Subpopulationer av T-celler

CD4⁺ T-celler och CD8⁺ T-celler kan uppdelas i olika subpopulationer; i naiva celler, terminala effektorceller, centrala minnesceller och effektor minnesceller. Naiva celler och centrala minnesceller cirkulerar främst inom sekundära lymfoida organ, medan terminala effektorceller och effektor minnesceller finns mest i perifer vävnad.

CD4⁺ T-celler kan vidare indelas i bland annat TH1- TH2- och TH17-celler beroende på deras cytokinproduktion vid aktivering. Vid analys görs denna uppdelning för subpopulationerna centrala minnesceller respektive effektor minnesceller.

Det finns olika typer av regulatoriska T-celler. Vid analys mäts andelen regulatoriska T-celler (Treg) i cellpopulationen CD4⁺ minnesceller (CD45RO⁺). Därutöver mäts hur stor andel av dessa som är aktiverade (uttrycker HLA-DR).

T-cellreceptorer

T-cellreceptorer (TCR), som är antigenspecifika receptorer på T-celler, finns som två typer beroende på vilken typ av kedjor receptorerna är uppbyggd av, $\alpha\beta$ - respektive $\gamma\delta$ -typ. CD3-positiva T-celler i perifert blod uttrycker normalt $\alpha\beta$ -receptorer medan dubbelnegativa T-celler (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻) uttrycker $\gamma\delta$ -receptorer. Dubbelnegativa T-celler utgör normalt någon procent av lymfocytpopulationen. Förhöjd andel dubbelnegativa T-celler ses ofta vid HIV, lymfom/leukemi och ibland vid behandling med biologiska läkemedel, främst antikroppar.

Analys av T-cellreceptorer av α/β -typ, görs vid misstanke om immunbristsjukdomen autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS). Då ses förhöjd andel dubbelnegativa T-celler som uttrycker $\alpha\beta$ -receptorer i förhållande till antalet CD3⁺ celler respektive lymfocyter.

Metod

Kvantitativ bestämning av CD45 positiva lymfocyter i blod som uttrycker olika ytmarkörer (se ovan) utförs med flödescytometri.

Olika subpopulationer av celler identifieras genom inmärkning med fluorokromkonjugerade monoklonala antikroppar. I en flödescytometer passerar cellerna en och en i en tunn vätskeström genom en laserstråle, vilket ger upphov till spridning av ljus samt excitering av fluorokromkonjugerade antikroppar. Fotomultiplikatorer omvandlar spritt och emitterat ljus till elektroniska signaler och data, som åskådliggörs i diagram.

Referensintervall

Referensintervallet är baserat på analys av 50 blodgivare (>18 år) insamlade 2012–2013

Referensintervallen baseras på analys av 20 blodgivare insamlade hösten 2023*

Ytantigen (NPU/SWE-kod för andel resp. konc.)	(%)	Koncentration (10 ⁹ /L)
CD3  (SWE05229, NPU21822)	61 - 85	0,6 - 2,1
CD3, CD4  (SWE05230, NPU21823)	27 - 56	0,4 - 1,2
CD3, CD8  (SWE05231, NPU21828)	17 - 41	0,18 - 0,9
Kvot CD4/CD8 (NPU21856)	0,90 - 3,2	
CD19  (SWE05227, NPU21821)	5,5 - 20	0,07 - 0,46
CD20  (SWE05228, NPU21820)	5,5 – 20	0,07 – 0,46
CD16+CD56  (SWE05284, NPU21835)	4,2 - 26	0,08 - 0,57
CD2 (SWE05583, SWE05584)	72 – 90	0,63 – 2,3
HLA-DR (SWE05581, SWE05582)	10 – 25	0,14 – 0,53
CD3/HLA-DR (NPU21797, SWE5585)	1,1 – 7,7	0,01 – 0,17
Lymfocytkoncentration  (NPU 02636)	-	0,82 - 2,6
*CD20+CD3+ T-celler av CD3 (NPU 63143, NPU63145)	3,7 - 16	0,04 - 0,20
*CD20+CD8+ T-celler av CD3 (NPU 63144, NPU63146)	1,3 - 11	0,01 - 0,14

 ackrediterade analyser

Vi har inte samlat in något referensmaterial för barn utan de värden som anges i svaret är hämtade från nedanstående publikation där referensområdet anges som värden mellan 2,5 och 97,5 percentilen.

Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS Clinical Trials group. [Shearer WT](#), [Rosenblatt HM](#), [Gelman RS](#), [Oyomopito R](#), [Plaeger S](#), [Stiehm ER](#), [Wara DW](#), [Douglas SD](#), [Luzuriaga K](#), [McFarland EJ](#), [Yogev R](#), [Rathore MH](#), [Levy W](#), [Graham BL](#), [Spector SA](#); *Pediatric AIDS Clinical Trials Group*. *J. of Allergy Clin Immunology*. 2003. Vol 112:5. Page 973-980.

Referensintervall för Subpopulationer av T-celler

Referensintervallen baseras på analys av 20 blodgivare insamlade hösten 2023 (gäller fr om 2024-10-17)

Celltyp	Ytantigen	(%)
Naiva celler av CD4 (SWE05571)	CD3+CD4+CD45RA+CD197+	15-60
Terminala effektor celler av CD4 (SWE05572)	CD3+CD4+CD45RA+CD197-	0,8-13
Centrala minnesceller av CD4 (SWE05573)	CD3+CD4+CD45RA-CD197+	15-59
Effektor minnesceller av CD4 (SWE05574)	CD3+CD4+CD45RA-CD197-	13-43
Naiva celler av CD8 (SWE05575)	CD3+CD8+CD45RA+CD197+	6,2-63
Terminala effektorceller av CD8 (SWE05576)	CD3+CD8+CD45RA+CD197-	20-65
Centrala minnesceller av CD8 (SWE05577)	CD3+CD8+CD45RA-CD197+	1,0-18
Effektor minnesceller av CD8 (SWE05578)	CD3+CD8+CD45RA-CD197-	9,7-50
TH1 av centrala minnesceller (SWE05530)	CD3+CD4+CD45RA- CD197+CD183+CD196-	20-35
TH2 av centrala minnesceller (SWE05531)	CD3+CD4+CD45RA- CD197+CD183-CD196-	12-37

Celltyp	Ytantigen	(%)
TH17 av centrala minnesceller (SWE05532)	CD3+CD4+CD45RA- CD197+CD183-CD196+	17-32
TH1 av effektor minnesceller (SWE05533)	CD3+CD4+CD45RA-CD197- CD183+CD196-	25-46
TH2 av effektor minnesceller (SWE05534)	CD3+CD4+CD45RA-CD197- CD183-CD196-	8,5-27
TH17 av effektor minnesceller (SWE05535)	CD3+CD4+CD45RA-CD197- CD183-CD196+	13-26
Treg av CD4+ T celler (SWE05240)	CD3+CD4+CD25+CD127- CD45R0+CD194+	1,7-4,5
Aktiverade Treg av Treg (SWE05580)	CD3+CD4+CD25+CD127- CD45R0+CD194+ HLA-DR+	43-73
DNT-celler TCR-alfabeta+ (% av lymfocyter)* (SWE05536)	CD3+CD4-CD8-TCRalfabeta+	se nedan (ALPS)
DNT-celler TCR-alfabeta+ (% av CD3+ T-celler)* (SWE05537)	CD3+CD4-CD8-TCRalfabeta+	se nedan (ALPS)

Vi har inte samlat in något referensmaterial för barn utan de värden som anges i svaret är hämtade från nedanstående publikationer:

Paediatric reference values for the peripheral T cell compartment. [Schatorjé EJ](#), [Gemen EF](#), [Driessen GJ](#), [Leuvenink J](#), [van Hout RW](#), [de Vries E](#). [Scand J Immunol](#). 2012 Apr;75(4):436-44. Referensområdet anges som värden mellan 5 till 95 percentilen.

T-cellsreceptorer (αβ) vid ALPS misstanke

En förhöjd andel på $\geq 1,5\%$ av lymfocyter eller $\geq 2,5\%$ av T-celler (CD3+) som är dubbelnegativa T-celler och uttrycker alfa/beta-receptorer (CD3+, TCRαβ+, CD4-, CD8-) vid normal eller förhöjd koncentration av lymfocyter anges som ett diagnostiskt kriterium för ALPS.

(Oliveira et al. Blood. 2010 Oct 7;116(14):e35-40. doi: 10.1182/blood-2010-04-280347)

Referenser

1. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R et al: Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. J Pediatr 130:388, 1997.
2. Loken MR, Brosnan JM, Bach BA, Ault KA: Establishing optimal lymphocyte gates for immunophenotyping by flow cytometry. Cytometry 11:453, 1990.
3. Schlossmann SF. Leukocyte Typing V. In: White Cell Differentiation Antigens; Oxford University Press, Oxford, 1995.
4. Szczepanski T, van der Velden VH, van Dongen JJ: Flow-cytometric immunophenotyping of normal and malignant lymphocytes. Clin Chem Lab Med 44:775, 2006.
5. Welch-Barker J: An innovative lymphocyte preparation system for flow cytometry. Am Clin Lab 7:32, 1988.
6. de Vries E, Noordzij JG, Kuijpers TW, van Dongen JJ: Flow cytometric immunophenotyping in the diagnosis and follow-up of immunodeficient children. Eur J Pediatr 2001 160:583, 2001.
7. William T. Shearer, Howard M. Rosenblatt, Rebecca S. Gelman, Rebecca Oyomopito, Susan Plaeger, E.Richard Stiehm, Diane W. Wara, Steven D. Douglas, Katherine Luzuriaga, Elizabeth J. McFarland, Ram Yogev, Mobeen H. Rathore, Wende Levy, Bobbie L. Graham, Stephen A. Spector. [Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. November 2003.](#) Volume 112, Issue 5, Pages 973–980
8. Morbach H, Eichhorn EM, Liese JG, Girschick HJ. Reference values for B cell subpopulations from infancy to adulthood. Clin Exp Immunol. 2010 Nov;162(2):271-9
9. E.J.H. Schatorije, E. F. A. Gemen, G. J. A. Driessen, J. Leuvenink R. W. N. M. van Hout, E. de Vries [Scand J Immunol.](#) 2012 Apr;75(4):436-44.
10. Oliveira JB et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. Blood. 2010 Oct 7;116(14):e35-40. doi: 10.1182/blood-2010-04-280347.
11. Oliveira et al. Blood. 2010 Oct 7;116(14):e35-40. doi: 10.1182/blood-2010-04-280347.
12. Schuh E et al. Features of Human CD3+CD20+ T Cells. J Immunol. 2016 Aug 15;197(4):1111-7. doi: 10.4049/jimmunol.1600089. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27412413.
13. von Essen, MR et al. Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. Brain, 2019, 142.1: 120-132.
14. von Essen MR et al. Intrathecal CD8+CD20+ T Cells in Primary Progressive Multiple Sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023 Jun 27;10(5):e200140. doi: 10.1212/NXI.0000000000200140. PMID: 37369602; PMCID: PMC10299852.
15. Lee AYS. CD20+ T cells: an emerging T cell subset in human pathology. Inflamm Res. 2022 Nov;71(10-11):1181-1189. doi: 10.1007/s00011-022-01622-x. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35951029; PMCID: PMC9616751.