

# Primäre Immundefekte und Rheuma

AUTOR:  
HANS-HARTMUT PETER

Das weit gestellte Thema fordert zunächst eine Präzisierung der zu berücksichtigenden Immundefekte (ID) einerseits und eine Festlegung der zu betrachtenden rheumatischen Krankheitsbilder andererseits. Ich werde mich auf jugendliche und erwachsene Patienten mit primären Immundefekten (PID) konzentrieren, also mehrheitlich auf die Antikörpermangelsyndrome und die komplexen kombinierten IDs. Auf der Seite der Rheumatologie möchte ich neben den entzündlichen Gelenk-, Muskel- und Sehnenerkrankungen in begrenztem Umfang auch autoimmune Zytopenien sowie entzündliche Haut- und Schleimhautläsionen einbeziehen. Betrachtet man nun, wie viele Menschen in einer rheumatologischen Ambulanz mit ID-Symptomen auffallen und umgekehrt, wie viele adoleszente und erwachsene Patienten in einer PID Ambulanz rheumatische Beschwerden beklagen, so erhält man ein ungefähres Bild über die Größe der gemeinsamen Schnittmenge beider Krankheitsbereiche. Seit den 70iger Jahren des letzten Jahrhunderts finden sich zu dem Thema zunehmend wissenschaftliche Veröffentlichungen, die unmissverständlich klarmachen, dass beide Bereiche etwas miteinander zu tun haben. Dieser Eindruck wird verstärkt, seitdem in beiden Krankheitsbereichen nach genetischen Varianten und Defekten gesucht wird und nicht selten unterschiedliche Mutanten in den gleichen oder verwandten Genen des Immunsystems als auffällig identifiziert werden.<sup>1</sup>

Es sei noch darauf hingewiesen, dass therapeutische Empfehlungen zu überlappenden Krankheitsbildern von Rheuma und Immundefizienz den Rahmen dieser Übersicht sprengen. Sie gehören zu den schwierigsten Entscheidungen der klinischen Immunologie und sind immer individuell zu begründen vor dem Schweregrad des nachgewiesenen genetischen Defektes sowie der jeweiligen infektiologischen und autoimmunologischen Symptomenlage.



## *Rheumatische und autoimmune Symptome bei PID Patienten*

Die frühesten Berichte über entzündlich-rheumatische Gelenkveränderungen finden sich bei Patienten mit der Bruton'schen Agammaglobulinämie. Bis zu 20 % aller Patienten leiden unter arthritischen Beschwerden, wobei vor allem mikrobielle Erreger wie Mykoplasma, Ureoplasma, Haemophilus, Klebsiella u. a.<sup>2</sup> ausgeschlossen werden müssen, bevor eine langfristige anti-rheumatische Therapie verordnet wird.<sup>3</sup> In seltenen Fällen wurden auch bei erwachsenen Patienten mit variablem Immundefektsyndrom (CVID) Mykoplasma-Arthritiden beobachtet<sup>4</sup>; ein eindrücklicher Fall aus unserer Ambulanz benötigte zur kompletten Heilung nicht nur eine ausreichende Immunglobulin-Substitution, sondern über längere Zeit Doxycyclin als Mykoplasmen-wirksames Antibiotikum.<sup>5</sup>

Unter den Bruton-Patienten finden sich aber auch echte destruktiv verlaufende rheumatoide Arthritis Fälle, die nicht auf Antibiotika ansprechen, sondern eine immunsuppressive Therapie benötigen.<sup>6</sup> In mehreren großen Kohorten von angeborenen Antikörpermangelsyndromen finden sich übereinstimmend um die 3–4% rheumatoide Arthritis-Fälle.<sup>5,7</sup> Tabelle 1 gibt einen summarischen Überblick über alle beobachteten Autoimmunerkrankungen in

mehreren großen CVID-Kohorten.<sup>7,8,9</sup> Die Tabelle lässt erkennen, dass das Vorkommen (Prävalenz) rheumatischer Erkrankungen bei CVID leicht erhöht ist gegenüber der Normalbevölkerung (0,8–1,0%). Gleiches gilt auch für das Sjögren Syndrom und den systemischen Lupus erythematosus (SLE). Demgegenüber sind normalerweise seltene Autoimmunphänomene wie die autoimmune hämolytische Anämie (AIHA) und Immunthrombozytopenie (ITP) mit Splenomegalie, Darmentzündungen mit Malabsorption und granulomatöse Lungeninfiltrate bei erwachsenen PID Patienten wesentlich häufiger als in der Normalbevölkerung anzutreffen. Dazu kommt, dass in der großen europäischen Registeranalyse<sup>8</sup> die verschiedenen Ausprägungen von

Autoimmunität mit Darmentzündungen, Lymphoproliferation, großer Milz, Granulomen in verschiedenen Organen, niedrigen IgA Serum-Konzentrationen und einem späteren Krankheitsbeginn einhergingen. All dies lässt vermuten, dass an der Entstehung dieses autoimmunologischen Symptomenkomplexes bei CVID neben einer genetischen Veranlagung auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen, ganz ähnlich wie bei den klassischen rheumatologischen Systemkrankheiten RA und SLE. In einer iranischen Kohorte von 52 kindlichen und adoleszenten CVID Patienten (mittleres Alter 13,6 Jahre) mit einem hohen Anteil blutsverwandter Eltern (63,8%) fanden sich in 26,9% Autoimmunkrankheiten. Auch hier bestimmten AIHA, ITP, juvenile rheumatoide

**Tab. 1. Autoimmunerkrankungen, Granulome und Lymphoproliferation bei Agamma- und Hypogammaglobulinämie.**<sup>7, 8, 9, 22, 23</sup>

Art der Erkrankung	Prozentsatz ca.
<b>Autoimmunität</b>	25 – 30
Immunthrombozytopenie (ITP)	10 – 14
Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)	5 – 7
M. Crohn, Colitis/Proctitis	4 – 5
Rheumatoide Arthritis	2,6 – 3,8
Vitiligo	1 – 2
Perniziöse Anämie	1 – 2
Alopecia areata	1 – 2
Sicca, Sjögren Syndrom	< 1 – 4
Autoimmune Thyreoiditis, Typ1 Diabetes	< 1 – 4
Multiple Sclerose, Lichen, Neutropenie	< 1
SLE	< 1
<b>Enteropathie</b>	20 – 30
Coeliakie, Zottenatrophie	
Malabsorption, Lamblien Infektion, Durchfälle	20 – 25
Nodulär lymphatische Hyperplasie	5
Atrophische Gastritis	2 – 3
Intestinale Lymphome	< 1
<b>Granulome u. Lymphoproliferation in diversen Organen</b>	
Lunge > multiple Organe > Milz > Lymphknoten > Leber > Knochenmark > Haut > Hirn	9 – 15
<b>Verschieden Hepatitis-Formen</b>	
HCV > Granulome > Idiopathisch > HBV > Zirrhose	8 – 9
<b>Malignome</b>	10 – 14
Lymphome	8 – 9
Carcinome	6 – 7
<b>Respiratorische Infekte („Infection only“ 30 – 35 %)</b>	95 – 100
Chronische Lungenkrankheit	25 – 30
Bronchiektasen	10 – 15

**Tab. 2. Immundefekt-Hinweise bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Immundysregulationssyndromen. Die Tabelle fasst PID Verdachtssymptome zusammen, die für Patienten in Rheuma-Ambulanzen beachtet werden sollten.**

Symptome bei Patienten in Rheumaambulanzen	Diagnose	Prozentsatz ca.
Respiratorische Infektanfälligkeit, Hypo-Gammaglobulinämie, spez. Antikörperdefekte, Manna-Bindungsprotein-Defekte	RA, JRA, SLE, SSC AAV sowie Sek. ID: nach Therapie mit RTX, DMARD, Cyc	2 – 5
Complement-Defekte C2,C4	SLE	20 – 30
IgA Defizienz	SLE, JRA	5 – 7
AIHA, ITP	CVID	10 – 15
Komplexe Immundysregulationssymptome wie Resp. Infekte, Lymphknoten-, Leber-, Milzvergrößerung, Durchfälle, Bronchiektasen, Autoimmun-Zytopenien, ZNS-Symptome u.a.	CTLA4-Def Pi3K $\Delta$ Def LRBA Def	< 1 – 1

Arthritis (JRA) und autoimmune Hepatitis das klinische Spektrum.<sup>10</sup> Eine weitere Parallele zu den Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises ergibt sich aus einer kürzlich veröffentlichten Studie, die vergleichbar hohe Prävalenzen von Fibromyalgie (Schmerzen an Sehnen und Muskeln) und chronischer Müdigkeit bei erwachsenen PID Patienten beschreibt.<sup>11</sup>

### **Immundefizienzbefunde bei Patienten mit entzündlichem Rheuma**

Betrachtete man früher Autoimmunität und Immundefizienz eher als entgegengesetzte Enden eines immunologischen Krankheitsspektrums, so sprechen heute immer mehr Anzeichen dafür, dass beide Ausdruck einer gravierenden Immundysregulation sind.<sup>12</sup> Dabei sind nicht selten unterschiedliche Mutanten in gleichen Genen und ähnlich fehlgesteuerte Signalkaskaden in die Pathogenese beider Krankheitsentitäten involviert.<sup>13</sup> Für den Rheumatologen heißt das, dass seine zukünftige Ausbildung sich dahingehend ändern muss, dass er unter seinen Patienten jene mit zugrundeliegender ID erkennen kann.<sup>1,14</sup> Dabei kann es durchaus sein, dass eine durch wirksamere Antirheumatika (DMARDs) und Biologika verursachte erhöhte Infektanfälligkeit eine zugrundeliegende ID erst aufdeckt.<sup>15,16</sup> Insbesondere seitdem Rituximab, ein Anti-B-Zell-Antikörper, von Rheumatologen zunehmend bei RA und Vaskulitiden eingesetzt wird, sind regelmäßige Kontrollen der Serum-Immunglobuline unerlässlich und dabei aufgedeckte Hypogammaglobulinämien bedürfen einer gründlichen Abklärung und Therapie.<sup>17,18</sup>

Seit langem ist bekannt, dass selektive IgA-Mangel Patienten (mehr als CVID-Patienten) eine erhöhte Rate an

antinukleären Antikörpern (ANA) aufweisen und ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Kollagenosen (z. B. SLE) tragen.<sup>19</sup> Insgesamt sind größere Rheuma-Kohorten von Erwachsenen bisher aber nicht systematisch auf das Vorkommen von ID untersucht worden. Bei Kindern und Adoleszenten mit rheumatischen Erkrankungen wurde kürzlich eine größere Serie von 117 Patienten (84 IRA, 21 SLE, 6 Vaskulitis, 4 Sklerodermie/SLE/MCTD Overlap-Syndrome, 2 Uveitis) prospektiv auf das Vorkommen von ID untersucht.<sup>20</sup> In 16 Fällen (13,7%) fanden sich Hinweise für PID: 10x Complement-Defekte (7x C4, 3x C2), 5x IgA Defizienz, 2x Hypogammaglobulinämie. Die Complement-Defekte fanden sich häufiger bei SLE (23,8%) als bei JRA (4,8%).

### **Alle Patienten mit nachgewiesenen PID hatten aggressivere Verläufe ihrer rheumatischen Grunderkrankung.**

Den rheumatologischen Zentren werden nicht selten auch komplexen Immundysregulationssyndrome zugewiesen, von denen einige definierten Gendefekten zugeordnet werden können (z. B. Mutationen in Pi3K $\Delta$ , CTLA-4, LRBA u. a.), Rheumatologen sollten bei Patienten mit erhöhter Infektanfälligkeit (Pneumonien, Bronchitiden), Lymphknoten- und Milzvergrößerung, Hypogammaglobulinämie, Bronchiektasen, Durchfällen, Granulomen, ZNS-Symptomen, Myarthralgien einen Anfangsverdacht äußern und ggfs. eine Vorstellung zur Gendiagnostik in einem spezialisierten Zentrum veranlassen.

In manchen dieser Fälle ergeben sich nach einer Gendefekt-Sicherung neue Therapie-Optionen, z. B. iv IgG, Everolimus, Abatacept, Stammzell-Transplantation.<sup>21</sup>

## Zusammenfassung

Die letzten 20 Jahre brachten die Erkenntnis, dass Autoimmunität in Form von Autoimmun-Zytopenien, Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises oder organ-spezifischen Autoimmunopathien zum vielfältigen klinischen Erscheinungsbild von PID gehören können. Die Störungen der immunologischen Homöostase durch Mutationen in Genen des Immunsystems können nicht nur die Infektanfälligkeit eines PID Patienten erhöhen, sondern auch die regulatorischen Kontrollmechanismen über die normalerweise gebändigte Autoaggressivität seines Immunsystems beeinträchtigen. Umwelteinflüsse, Infekte und Medikamente können dabei eine modulierende Wirkung haben. In 30–40 % der erwachsenen PID Patienten finden sich neben Symptomen von Immundefizienz auch solche von Autoimmunität.

Nur durch eine molekulare Aufklärung der gestörten Signalwege und evtl. zu grundlegender Mutationen lassen sich in Zukunft neue Therapieoptionen für diese komplexen Erkrankungen entwickeln.



Hans-Hartmut Peter  
CCI Freiburg  
Breisacherstr. 115  
79106 Freiburg

### Referenzen:

- Peter HH: Adult-onset immunodeficiency – why is it important in rheumatology? *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:105.
- Zhu Z, Kang Y, Lin Z, Huang Y, Lv H, Li Y. X-linked agammaglobulinemia combined with juvenile idiopathic arthritis and invasive *Klebsiella pneumoniae* polyarticular septic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 34(2):397-401.
- Winkelstein JA, Conley ME, James C, Howard V, Boyle J. Adults with X-linked agammaglobulinemia: impact of disease on daily lives, quality of life, educational and socioeconomic status, knowledge of inheritance, and reproductive attitudes. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87:253-8.
- Franz A, Webster AD, Furr PM, Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br J Rheumatol.* 1997; 36:661-668.
- Salzer U, Warnatz K, Peter HH: Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14: 223-234
- Mihola D, Frint B, Balogh Z. [Erosive polyarthritis in a patient with agammaglobulinemia. Primary immunodeficiency diseases with rheumatic manifestations]. *Orv Hetil.* 2003;144(39):1919-24. Review. Hungarian. PMID: 14598570
- Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012; 16;119(7):1650-7.
- Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):116-26.
- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de laMorena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59.
- Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, Hirbod-Mobarakeh A, Mirghorbani M, Movahedi M, Gharagozlu M, Rezaei N, Aghamohammadi A. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(5):323-9. PubMed PMID: 24260977.
- Barton JC, Bertoli LF, Barton JC, Acton RT. Fibromyalgia in 300 adult index patients with primary immunodeficiency. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 105(3):68-73.
- Warnatz K and Voll RE (2012) Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front. Immun.* 3:21. doi: 10.3389/fimmu.2012. 00210
- Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK, Korganow AS, Peter HH. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):3-17. Review..
- Dimitriades VR, Sorensen R. Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Clin Rheumatol.* 2016;35(4):843-50.Review.
- Torgerson TR. Immunodeficiency diseases with rheumatic manifestations. *PediatrClin North Am.* 2012;59(2):493-507. Review.
- Diamantopoulos AP, Haugeberg G. Recurrent infections in a rheumatoid arthritis patient with a primary immune-deficiency, treated with conventional and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2012;22(2):295-7.
- Samson M, Audia S, Lakomy D, Bonnotte B, Tavernier C, Ornetti P. Diagnostic strategy for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. *Joint Bone Spine.* 2011;78(3):241-5.Review.
- Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A, Szymka-Kaczmarek M, Polańska B, Jankowski A, Szechinski J. Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy. *Clin Rheumatol.*2006;25(1):92-4.
- Santaella ML, Cox PR, Colón M, Ramos C, Disdier OM. Rheumatologic manifestations in patients with selected primary immunodeficiencies evaluated at the University Hospital. *P R Health Sci J.* 2005;24(3):191-5.
- Spârchez M, Lupan I, Delean D, Bizo A, Damian L, Muntean L, et al . Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: a prospective study at two centers. *Pediatr Rheumatol Online J.*2015 21;13:51.
- Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screation N,et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase  $\Delta$  syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):597-606.
- Sarmiento E, Mora R, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina J, Fernández-Cruz E, Carbone J. [Autoimmune disease in primary antibody deficiencies]. *Allergol Immunopathol (Madri).* 2005;33(2):69-73. Review. Spanish.
- Boileau J, Mouillot G, Gérard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, Pasquali JL, Korganow AS; DEFI Study Group. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun.* 2011;36(1):25-32