



# Erste schwere bakterielle Infektion – auch an Immundefekt denken?

**DSAI Fortbildung 22.2.2014**



**Horst von Bernuth**

**Kinderklinik m S. Pneumologie/ Immunologie  
Labor Berlin, Fachbereich Immunologie – Charité Vivantes**

## Fynn, 1 2/12 Jahre

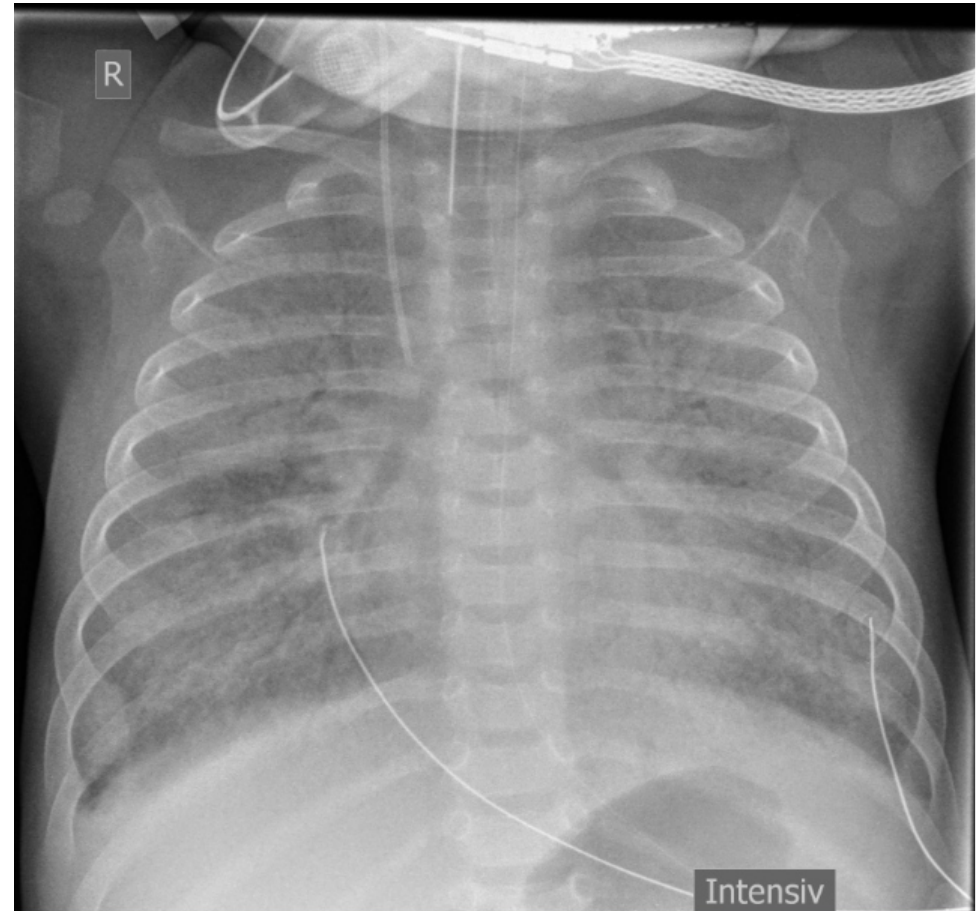
- 2 x schwere, beatmungspflichtige Pneumonie (6 Monate; 11 Monate), 1 Nachweis von Rhinoviren und Candida albicans, 1 x kein Erregernachweis
- seit dem 4. LM 4 x eitrige Otitis media
- 4x protrahierte fieberhafte Atemwegsinfektionen
- 1 x Gastroenteritis mit blutigen Stühlen

H. Girschick  
R. Krüger

12/2012



05/2013



Vivantes Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie,  
Berlin Friedrichshain (CA Prof Dr Wagner)

**H. Girschick**

# Fynn, 1 2/12 Jahre

## Immunologische Basisdiagnostik

1. **Blutbild:** während 1. Pneumonie Granulozytopenie, Eosinophilie

### 2. Immunglobuline

IgG 0,13 g/l ↓ (3,5 - 11,8)

IgA 0,06 g/l ↓ (0,36 - 1,65)

IgM 0,84 g/l → (0,36-1,04)

### 3. Impfantikörper

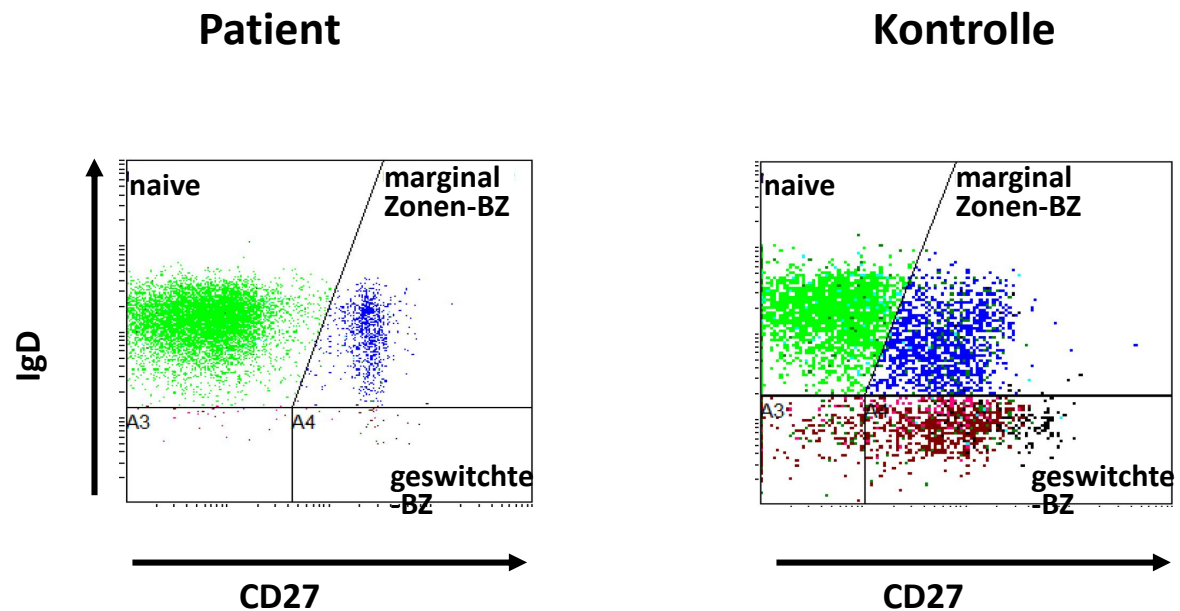
anti-Tetanustoxoid-IgG 0,07 IU/ml (0,02-3,12)

(vor erneuter Substitution)

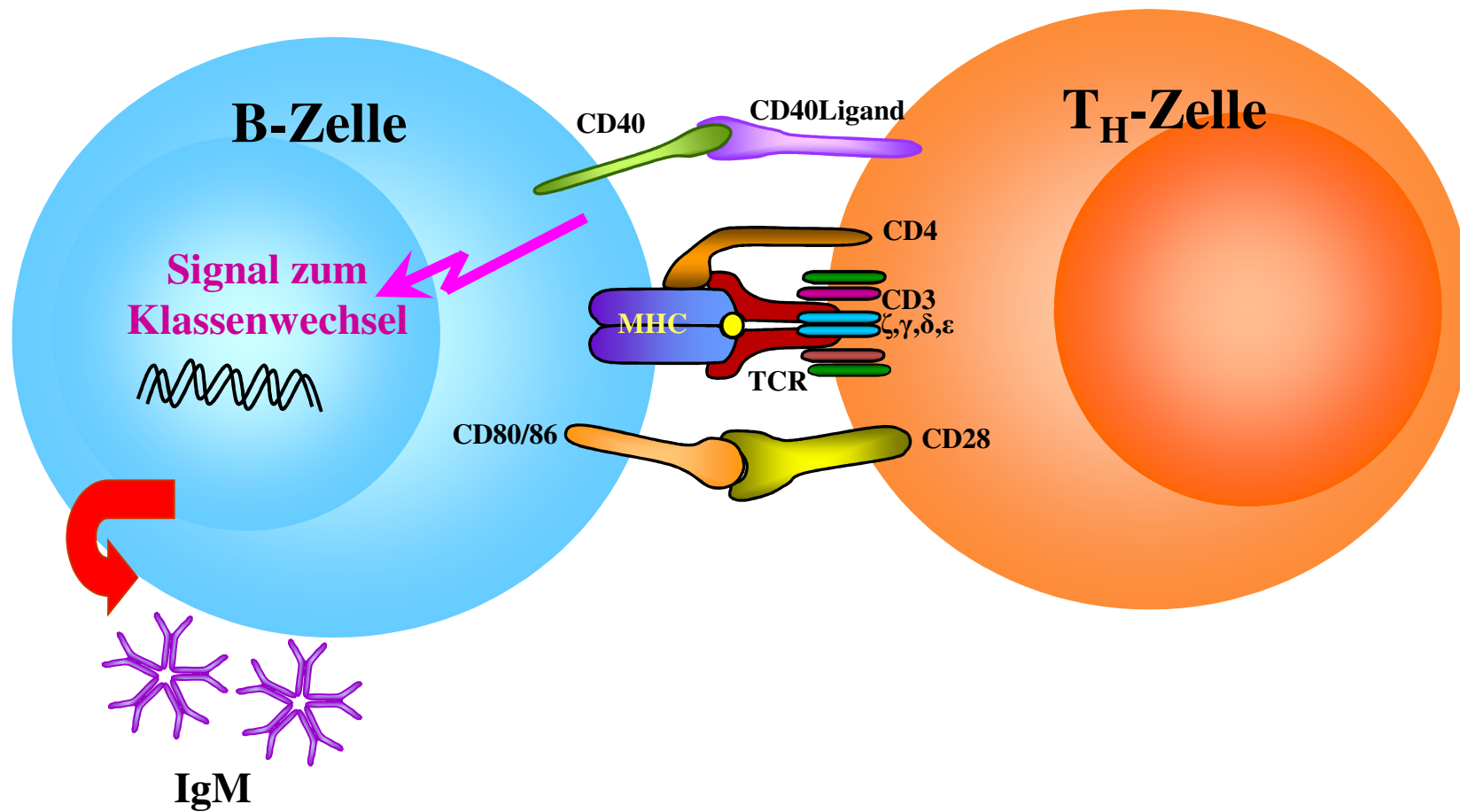
## B-Zell-Typisierung:

naive B-Zellen 86%(84,5-93)

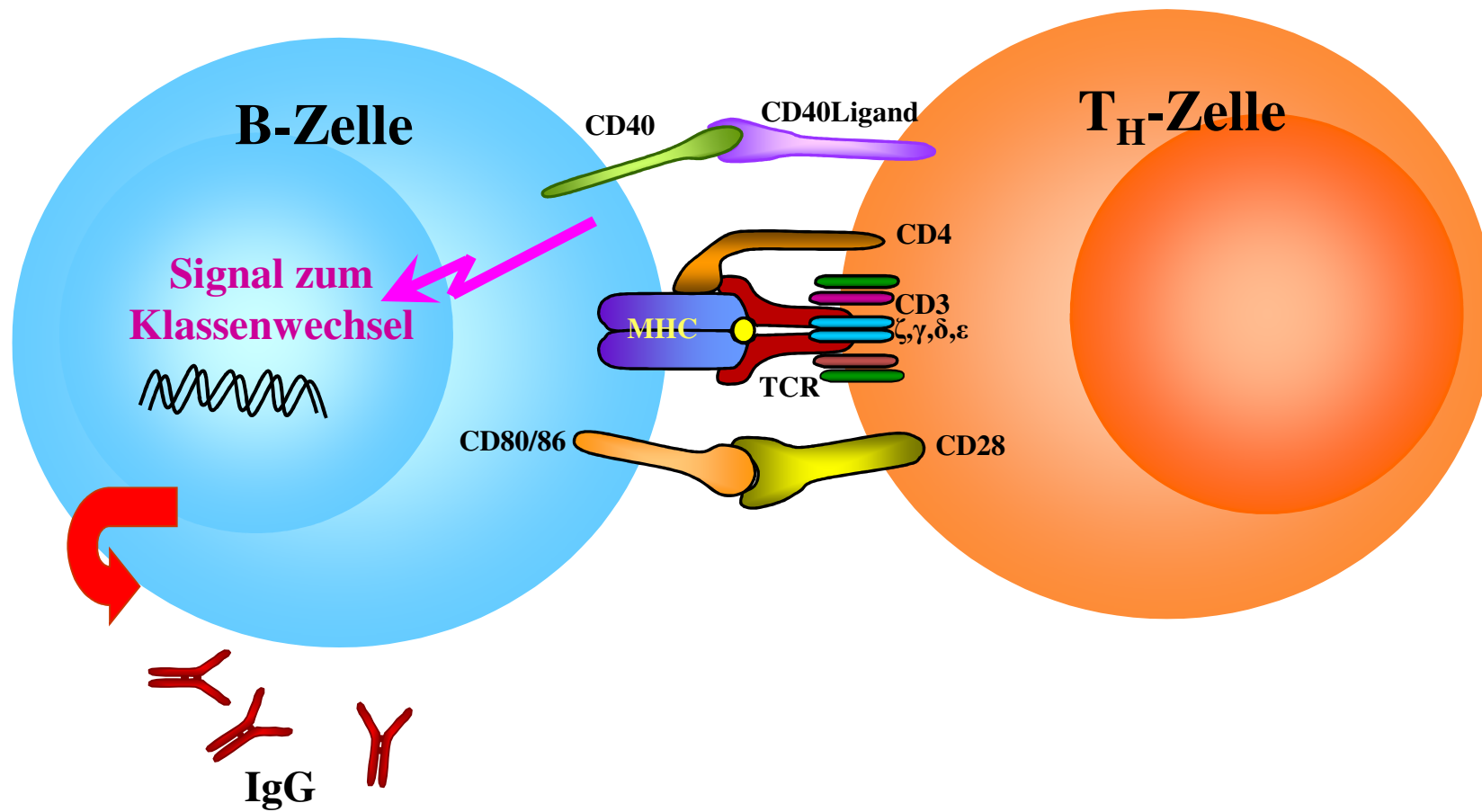
klassengewechselte B-Zellen 0,05%(1,9-5,0)



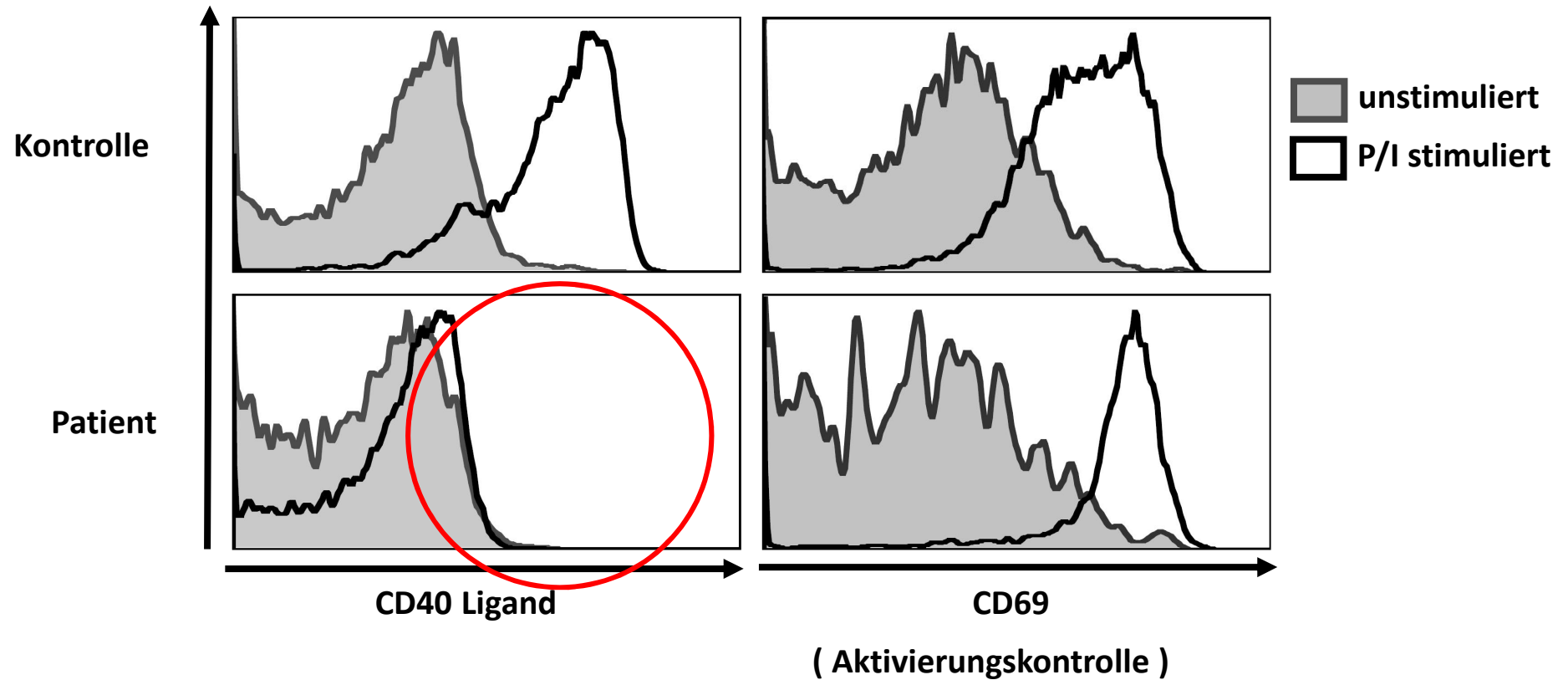
Uwe Kölsch, Labor Berlin



Uwe Kölsch Labor Berlin



# CD40-Ligand-Expression auf CD4+T<sub>H</sub>



Uwe Kölsch, Labor Berlin



# Hyper-IgM Syndrom Typ I - CD40 Ligand Defekt Engram

- Kombiniertes Immundefekt
- X-chromosomal rezessiv vererbt
- Bakterielle Infektionen
- „Opportunistische Infektionen“  
(Pneumocystis jiroveci, Cryptosporidien)
- Chronische Hepatopathie/ Gallenwegsinfektion
- Mittlere Lebenserwartung 25 Jahre

# Hyper-IgM Syndrome !

Eine normale IgM-Konzentration schließt ein Hyper-IgM-Syndrom nicht aus!

## Differentialdiagnosen bei Hyper-IgM-Phänotyp

- Ataxia teleangiectatica (AFP ↑↑)
- NEMO Defekte
- ...

# Hyper-IgM Typ I – CD40-Ligand-Defekt

## Kriterien der European Society of Immunodeficiency (ESID)

1. Normale Lymphozytenproliferation
2. Normaler Lymphozytenphänotyp
3. Vermindertes IgG bei fehlenden Impfantikörpern
4. Verminderte CD40 Ligand-Expression auf CD4-T-Helferzellen

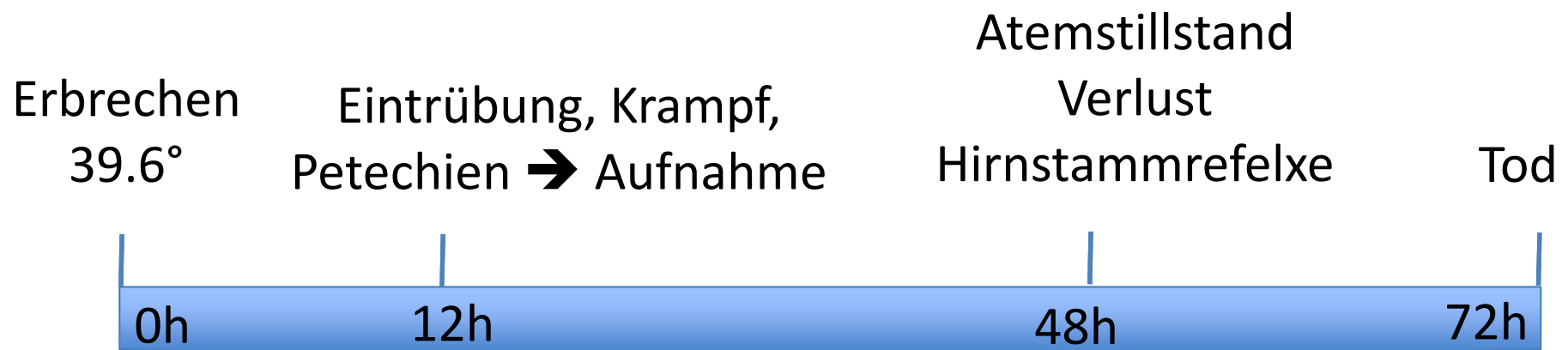
## Therapie

1. Immunglobulinsubstitution
2. PCP-Prophylaxe (Cotrim)
3. Kryptosporidienprophylaxe (Expositionsprophylaxe)
4. **Stammzelltransplantation ansprechen (empfehlen?)**

# Zusammenfassung 1

1. Bei schwerer erster Pneumonie im Kindesalter (mindestens)  
Basisdiagnostik
2. Basisdiagnostik: gr BB, IgG, IgA, IgM und Impfantikörper
3. Bei Immunglobulinerniedrigung und Erniedrigung der  
Impfantikörper: weitere Diagnostik nach Rücksprache mit  
Immunologen und durch Immunologen

# David 1 Jahr alt



Cefotaxim, Penicillin, Dexamethason

Oliver Andres und Johannes Liese

# Patient 2

Meningitis:  
*S. pneumoniae* 15C  
Leukozyten 10.500/ul  
CrP 18mg/l

Normal:  
Immunglobuline  
Impfantikörper  
T und B Zellzahl  
Sauerstoffburstreaktion

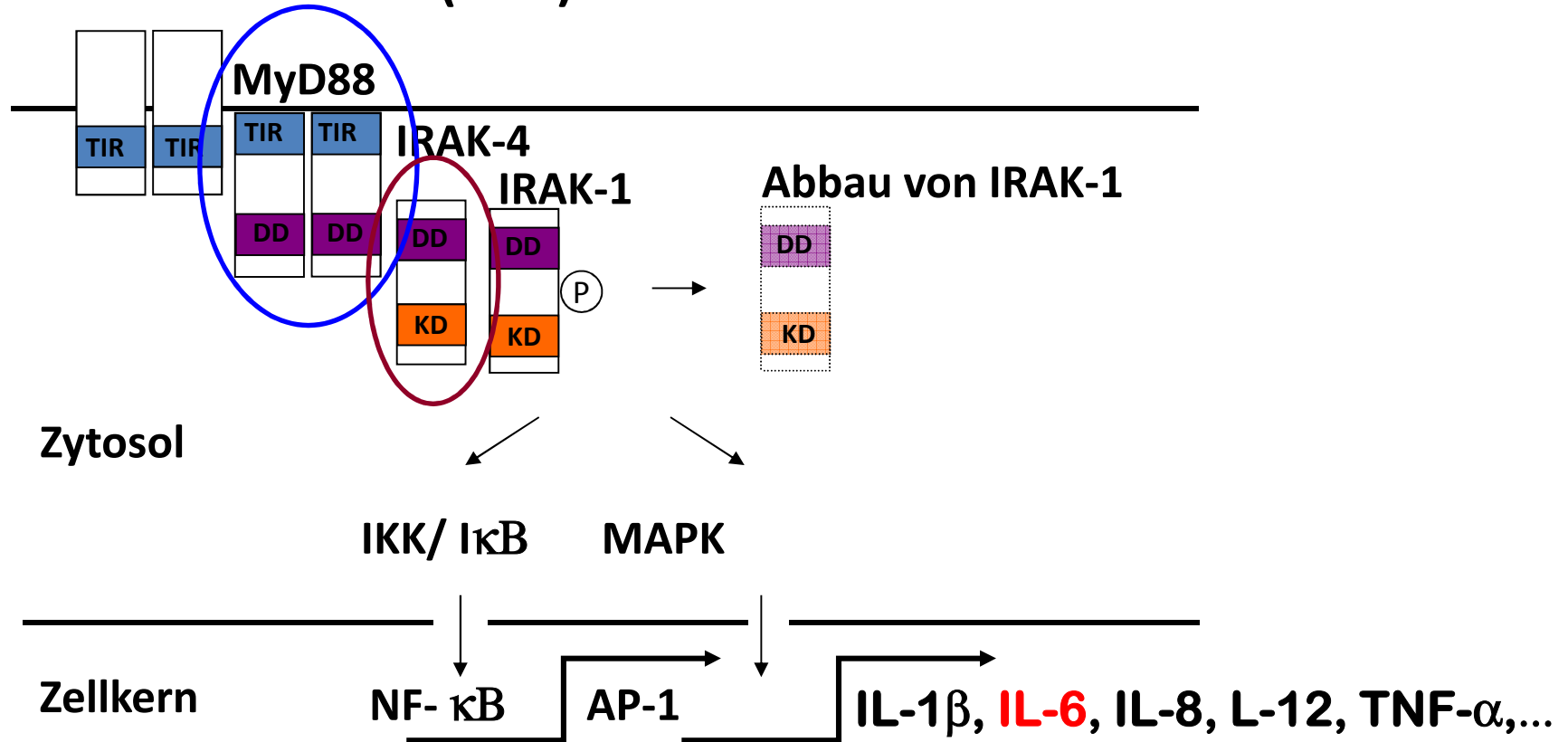


**Toll-like/ IL-1 Rezeptor Defekt?**

Oliver Andres und Johannes Liese

# Defekte in Toll-like und IL-1 Rezeptor Signalwegen

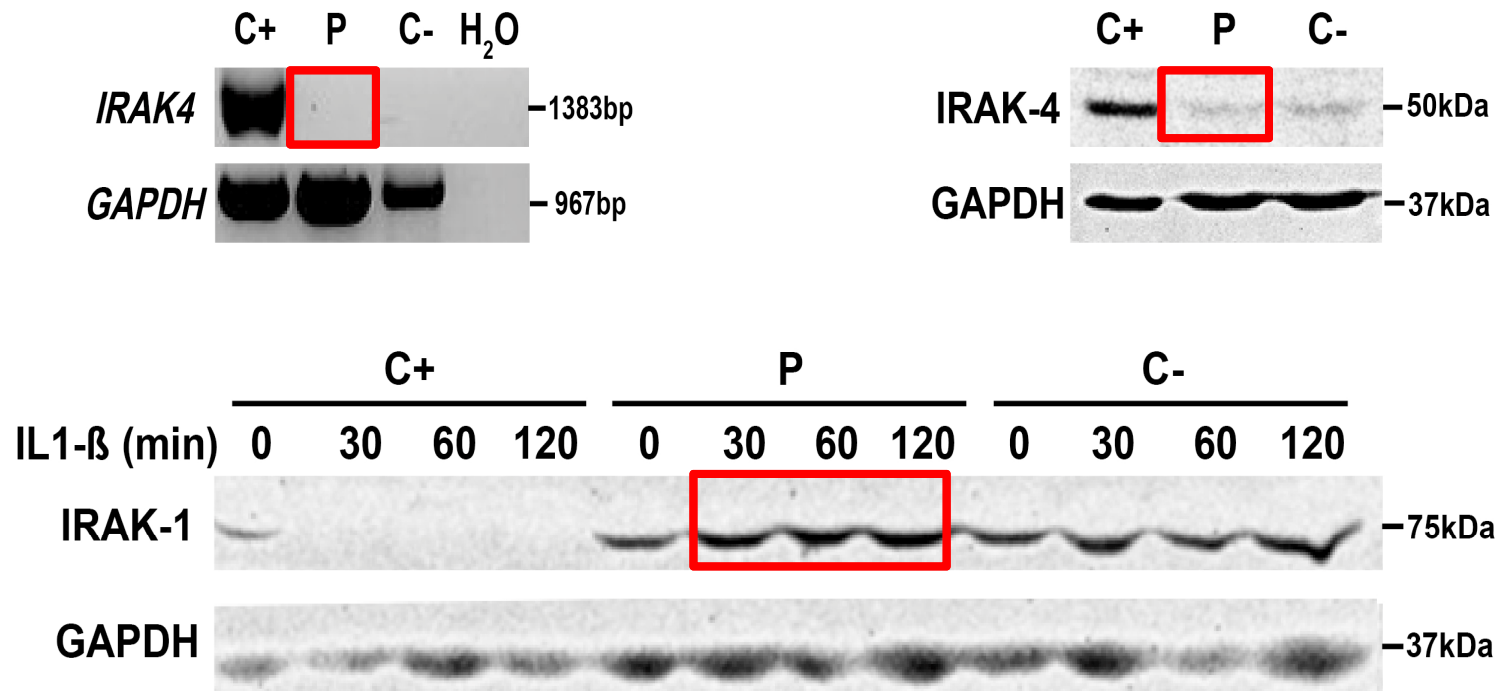
TLRs 1 - 10 und IL-1 Rs (TIRs)



TIRs kontrollieren Akute-phaseantworten (**Fieber**, CrP,...)

# IRAK-4 Defekt

## Fibroblasten

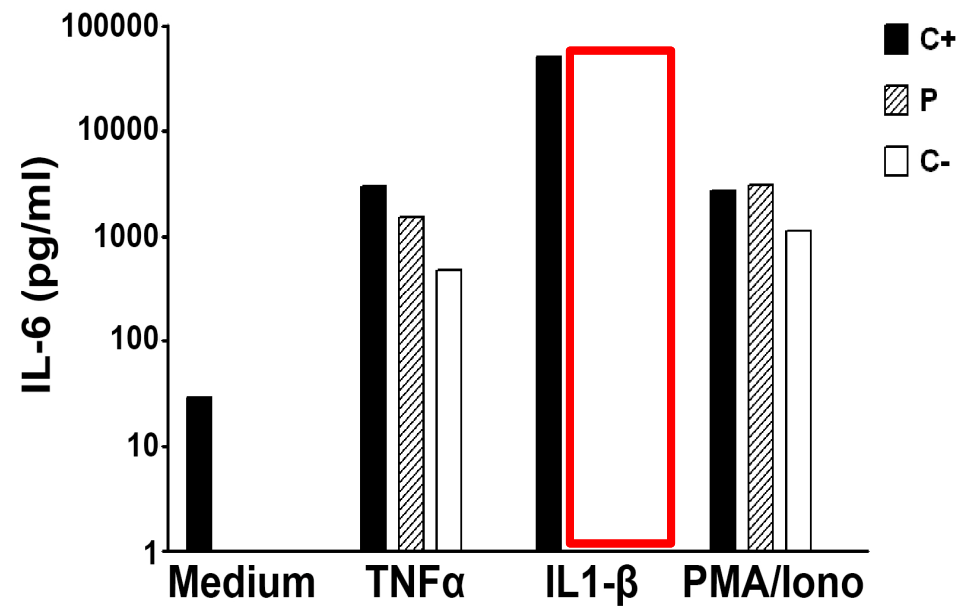


Karoline Strehl



# IRAK-4 Defekt

Fibroblasten



Karoline Strehl

# Defekte in Signalwegen der Toll-like Rezeptoren - Engram

1. Schwere invasive Infektionen durch Bakterien

(Sepsis, Meningitis, Arthritis durch Pneumokokken und Staphylokokken;  
Leberabszess und eitrige Lymphadenitis durch Staphylokokken)

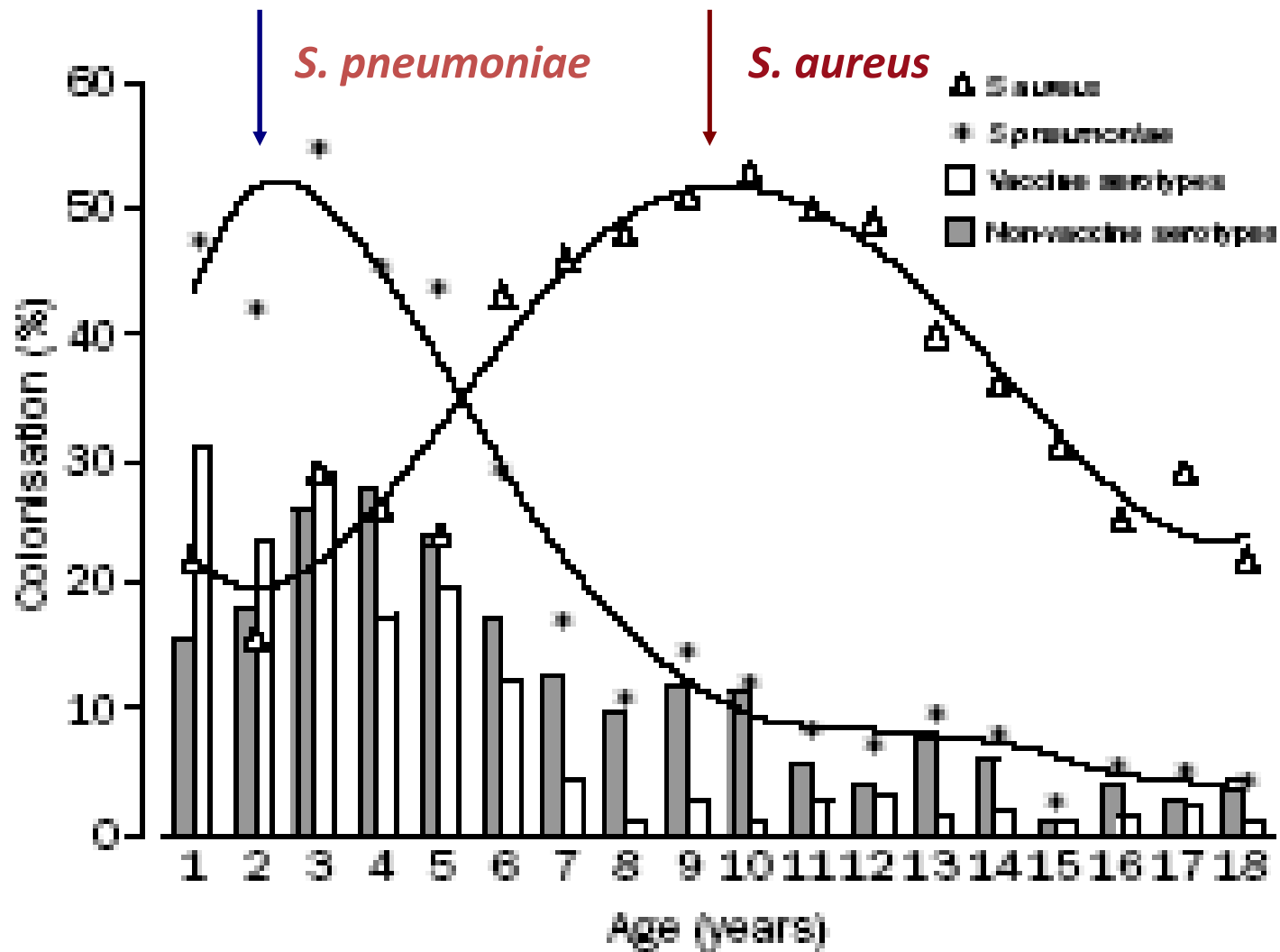
1. Peritonsillarabszesse durch Pseudomonaden

1. Staphylodermien

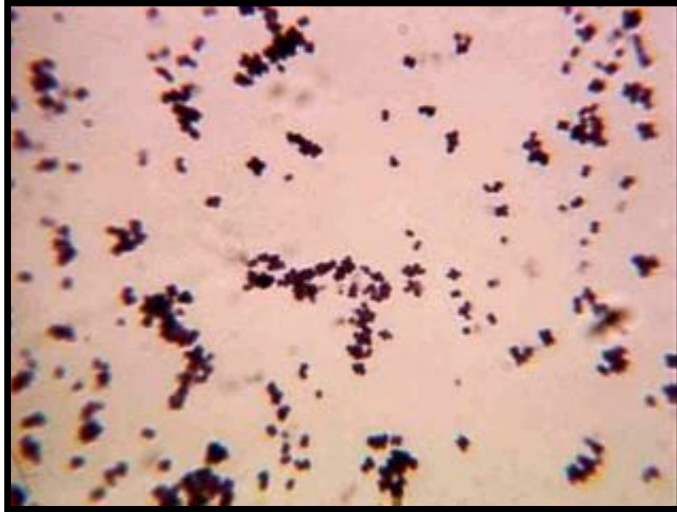
# Zusammenfassung 2

1. **Schwerere Infektion, unauffällige Basisdiagnostik**  
→ weitere Diagnostik
2. **„Immundefekt“ = klinische Diagnose**

## Besiedelung mit *S. pneumoniae* und *S. aureus*

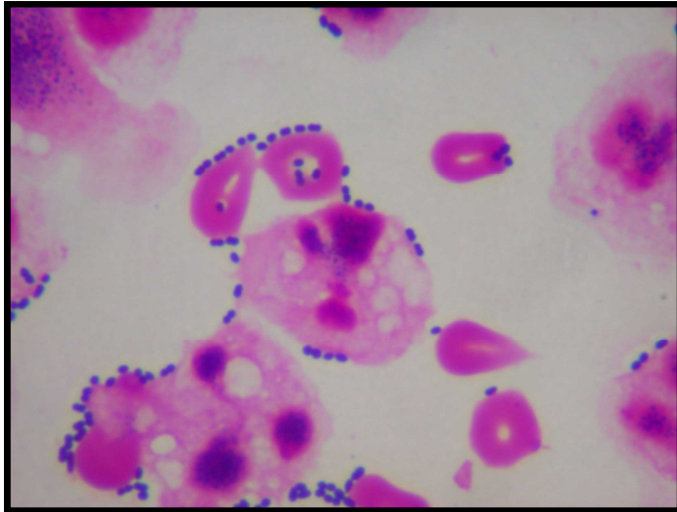


# Schwere bakterielle Infektionen - Immundefekte?



## Staphylokokkeninfektionen:

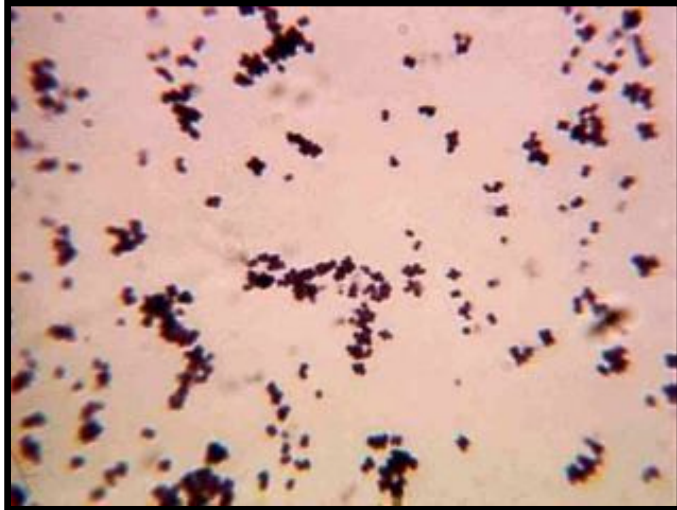
- Neutropenie
- Phagozytenfunktionsdefekte
- Autosomal dominantes Hyper IgE Syndrom
- Defekte der Signalwege von Toll-like und IL-1 Rezeptoren



## Pneumokokkeninfektionen:

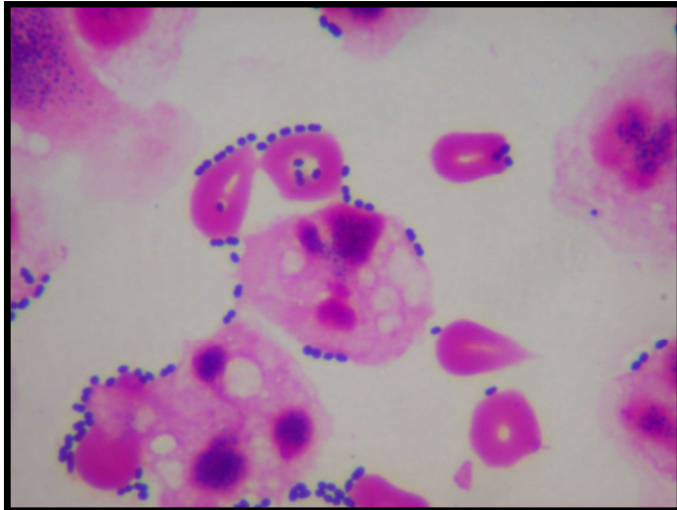
- Antikörpermangel
- Komplementdefekte
- Asplenie
- Autosomal dominantes Hyper IgE Syndrom
- Defekte der Signalwege von Toll-like und IL-1 Rezeptoren

# Schwere bakterielle Infektionen - Immundefekte?



## Staphylokokkeninfektionen:

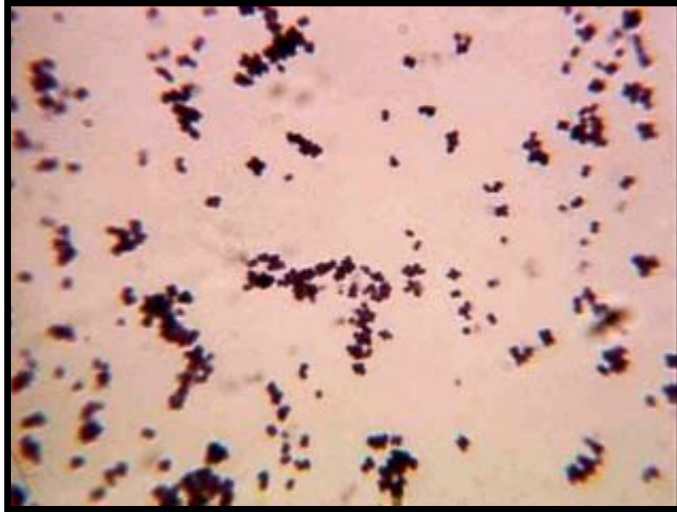
- Neutropenie (Blutbild)
- Phagozytenfunktionsdefekte
- Autosomal dominantes Hyper IgE Syndrom
- Defekte der Signalwege von Toll-like und IL-1 Rezeptoren



## Pneumokokkeninfektionen:

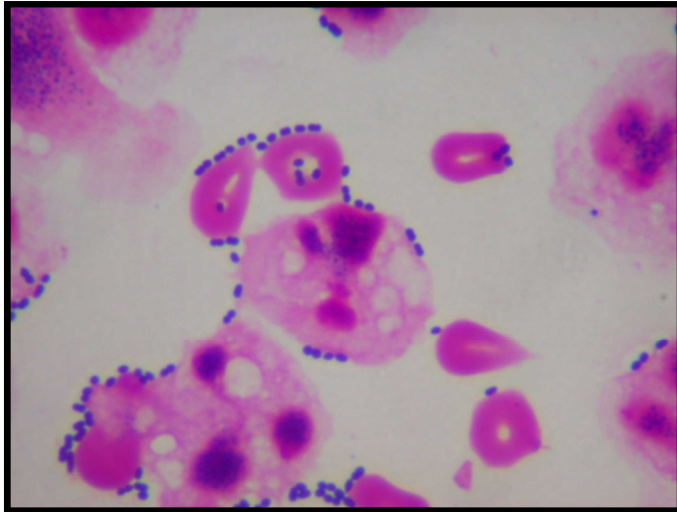
- Antikörpermangel (IgG, IgA, IgM, Impfantikörper)
- Komplementdefekte
- Asplenie
- Autosomal dominantes Hyper IgE Syndrom
- Defekte der Signalwege von Toll-like und IL-1 Rezeptoren

# Schwere bakterielle Infektionen - Immundefekte?



## Staphylokokkeninfektionen:

- Neutropenie
- **Phagozytenfunktionsdefekte**
- Autosomal dominantes Hyper IgE Syndrom
- Defekte der Signalwege von Toll-like und IL-1 Rezeptoren



## Pneumokokkeninfektionen:

- Antikörpermangel
- Komplementdefekte
- Asplenie
- Autosomal dominantes Hyper IgE Syndrom
- **Defekte der Signalwege von Toll-like und IL-1 Rezeptoren**

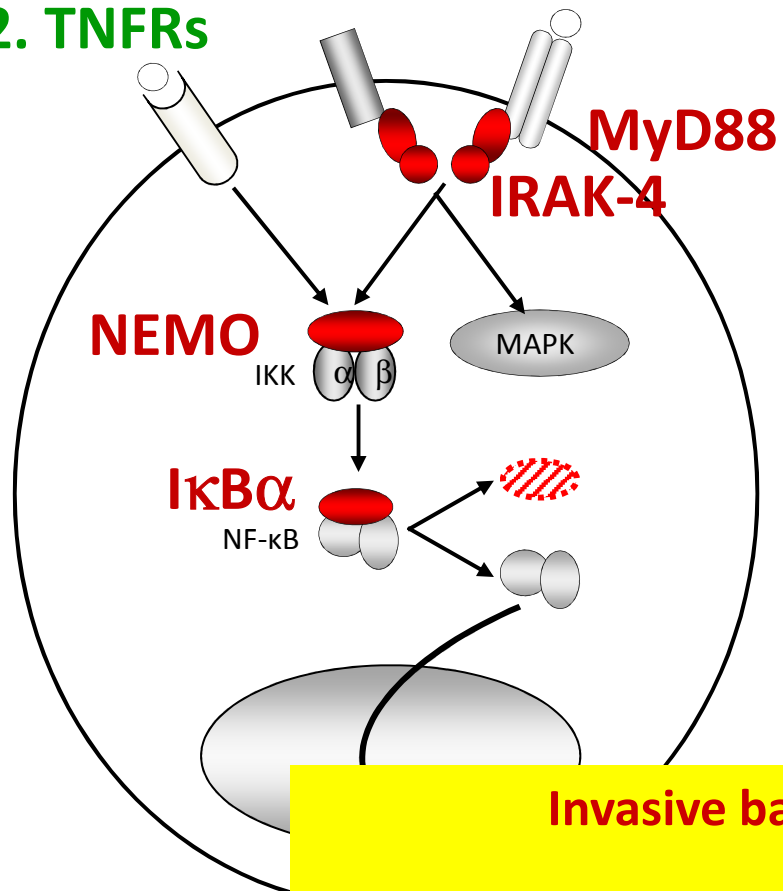
« idiopathische Infektionen » oder Immundefekte ?

# Toll-like, IL-1R, TNFR und IL-6R abhängige Signalwege

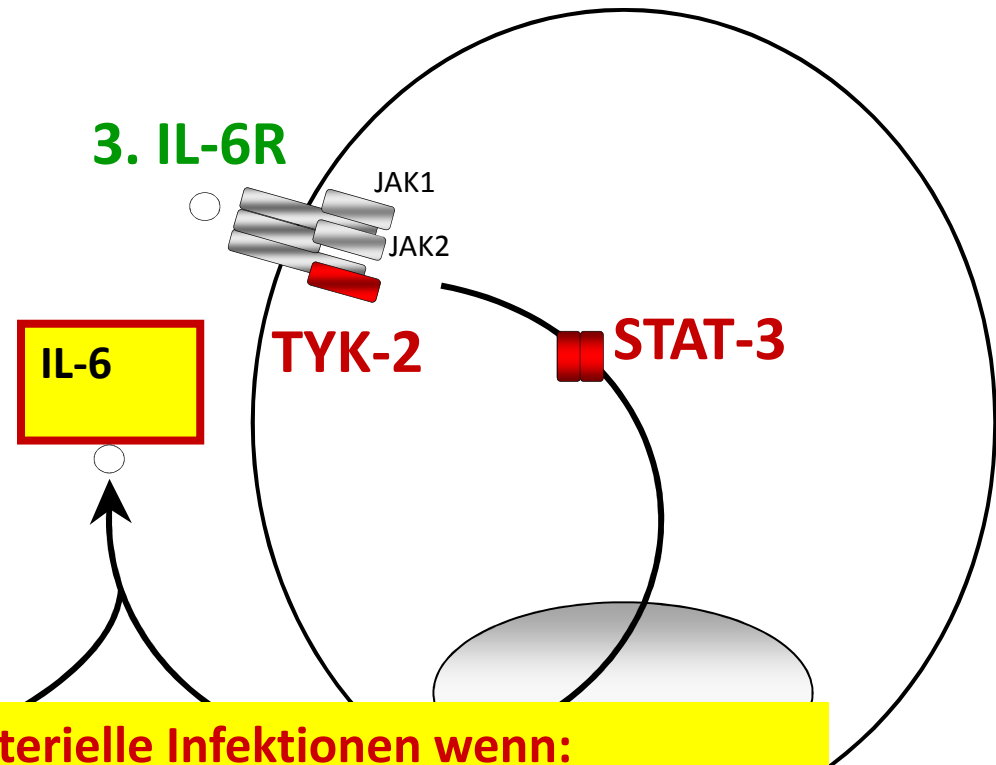
Margret Oberreit & Karoline Strehl

## 1. Toll-like und IL-1 Rezeptoren

## 2. TNFRs



## 3. IL-6R



**Invasive bakterielle Infektionen wenn:**

**- zu wenig IL-6 Bildung?**

**- zu schwache IL-6 Wirkung?**

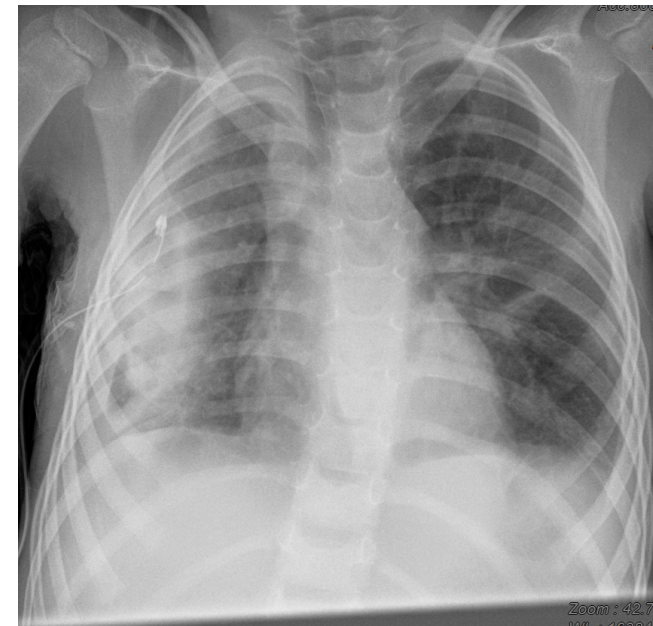
von Bernuth & Ku et al  
von Bernuth & Ku et al  
von Bernuth et al, Scie



# Julian 6 Jahre alt

- ▶ 6 Jahre alter Junge, bisher gesund, unverwandte Eltern
- ▶ Impfungen gemäß Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO)
- ▶ Nekrotisierende Pneumokokkenpneumonie (Serotyp 19F in BAL)
- ▶ Atelektase trotz maximaler antibiotischer Therapie
- ▶ Resektion Segment 3, rechts
- ▶ Maximale Leukozytenzahl 15,8 /nl
- ▶ T 38,5°C, CRP 2,7 mg/l, kein IL-6

**-> Schwere bakterielle Infektion -  
kaum Inflammation?**



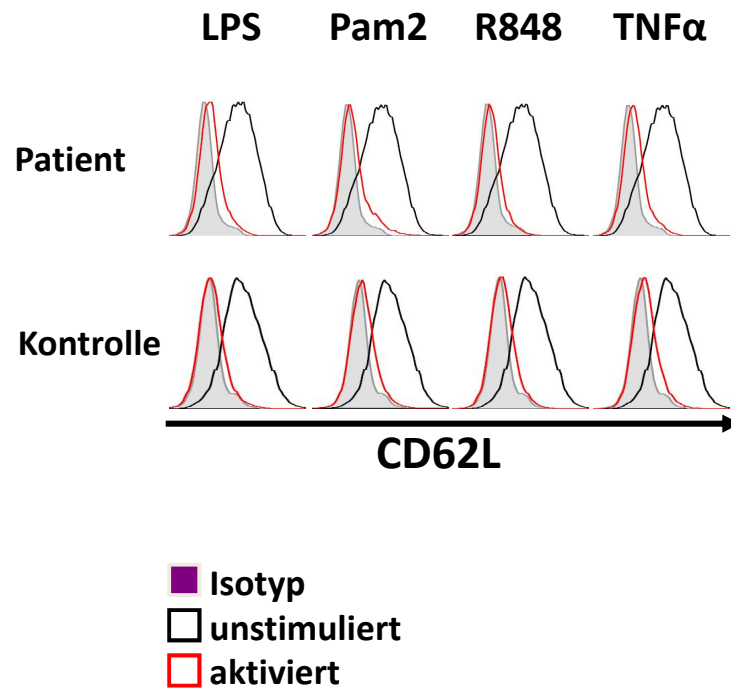
Uwe Kölsch

# Immunologische Routine

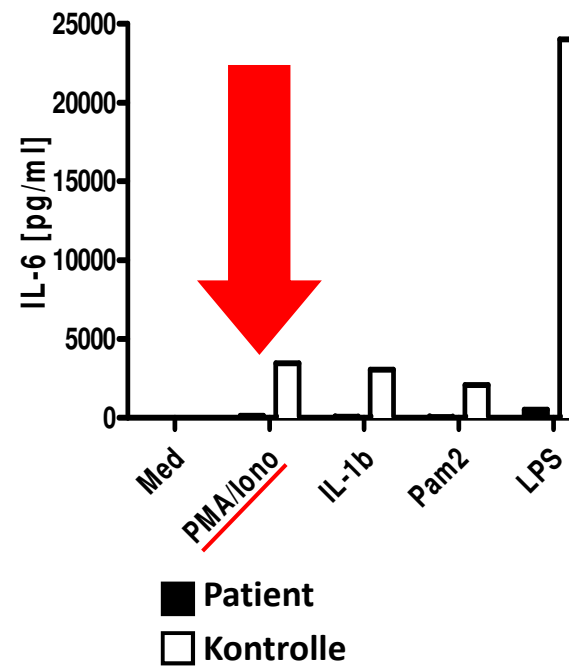
- Normalwerte für
  - großes Blutbild
  - IgG, IgA, IgM
  - Antikörpertiter gegen *Haemophilus influenzae type B* und *S. pneumoniae*
  - Antikörpertiter gegen Diphtheria-Toxoid und Tetanus-Toxoid
  - Zahlen an T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen

Normale TLR-Antwort in Granulozyten –  
kein IL-6 nach TLR-Stimulation in Vollblut?

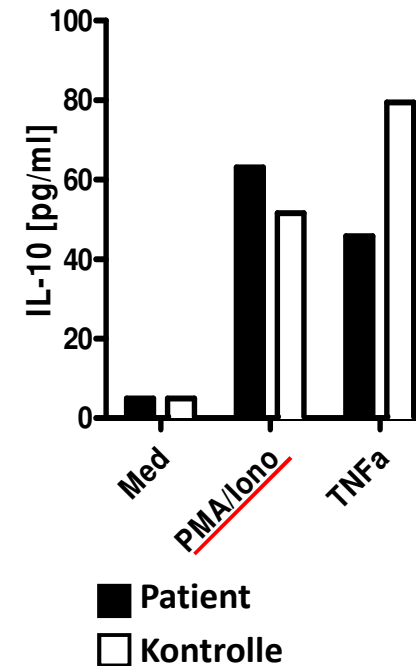
CD62L-shedding  
auf Granulozyten



IL-6 im Überstand von  
Vollblut



IL-10 in Vollblut



Löslicher IL-6 inhibierender Faktor?

Uwe Kölsch

# Löslicher IL-6 inhibierender Faktor?

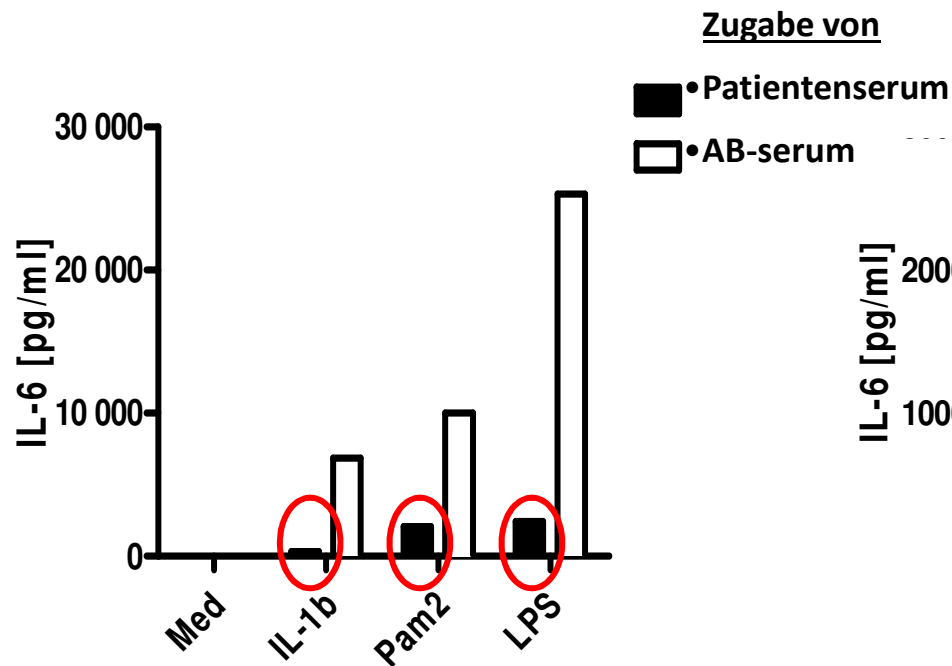
IL-6 Nachweis		PBMC	
		Patient	Kontrolle
Serum	Patient	- (Vollblut)	?
	Kontrolle	?	+ (Vollblut)

IL-6 nach Toll-like Rezeptor Stimulation?

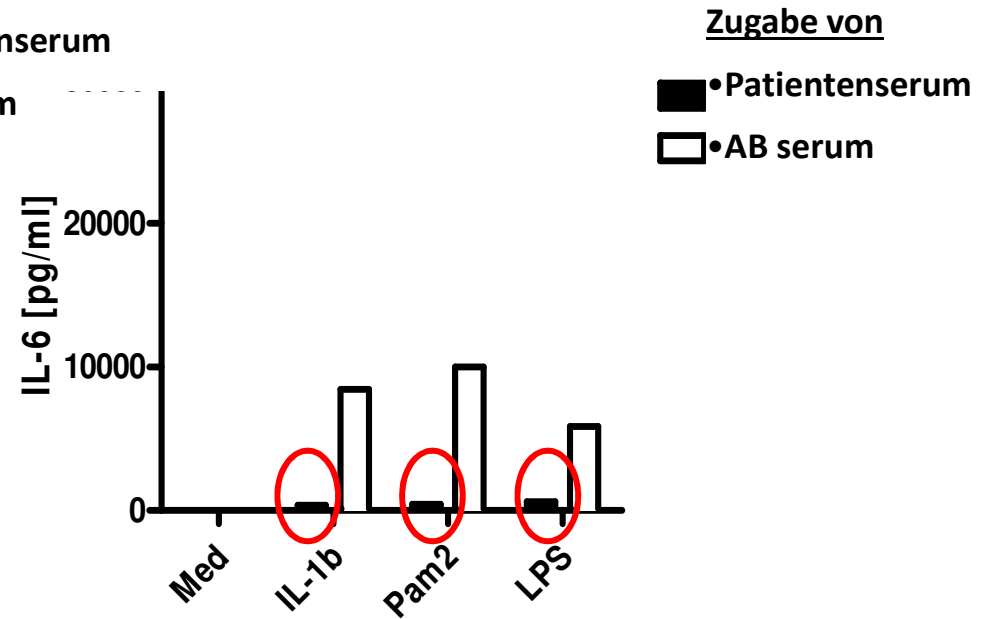
Uwe Kölsch

# PBMC des Patienten produzieren IL-6 – Serum des Patienten inhibiert IL-6

## PBMC des Patienten



## PBMC einer Kontrolle



Uwe Kölsch

# Löslicher IL-6 inhibierender Faktor?

IL-6 Nachweis		PBMC	
		Patient	Kontrolle
Serum	Patient	-	-
	Kontrolle	+	+

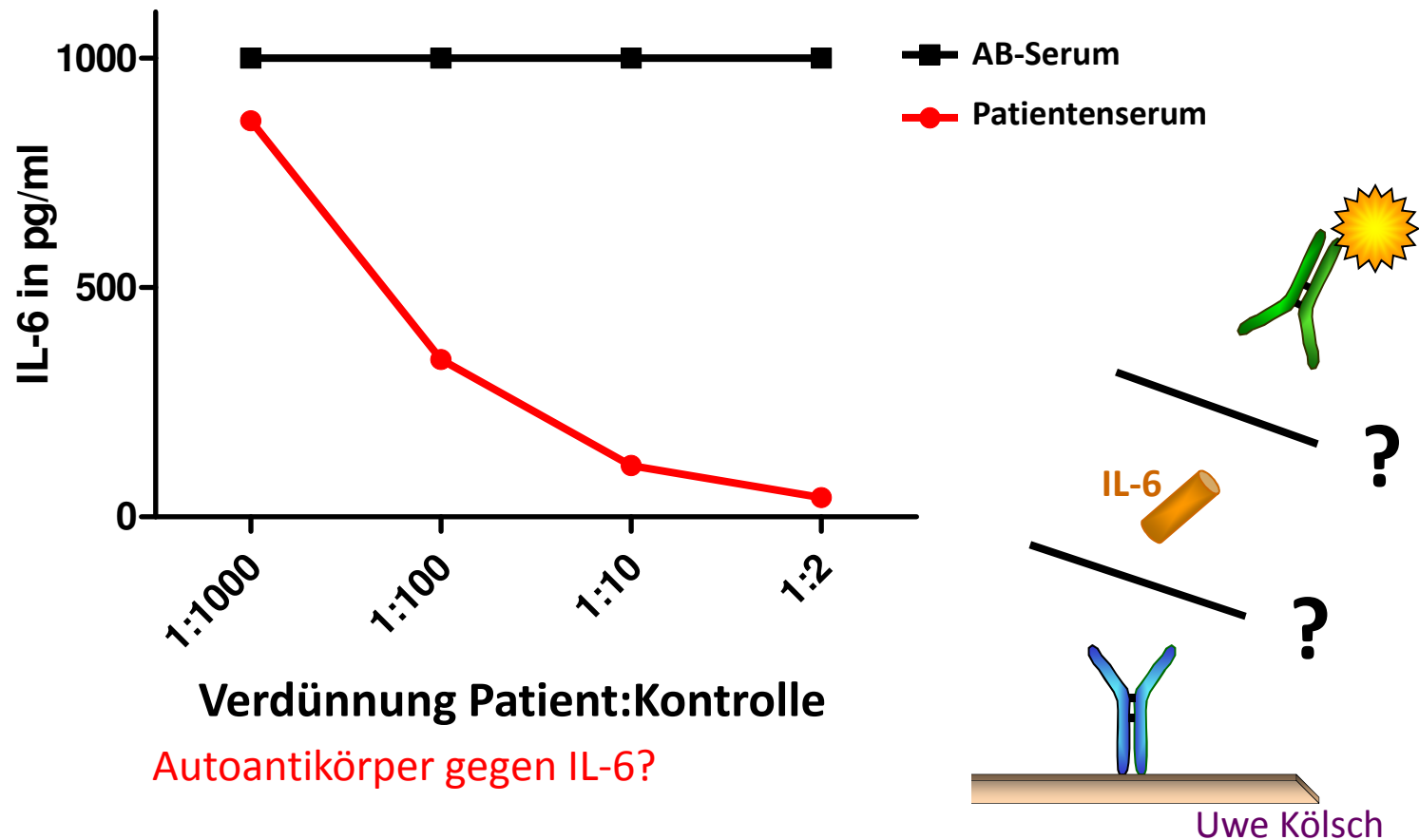
-> 1. PBMC des Patienten produzieren IL-6

-> 2. Patientenserum inhibiert IL-6

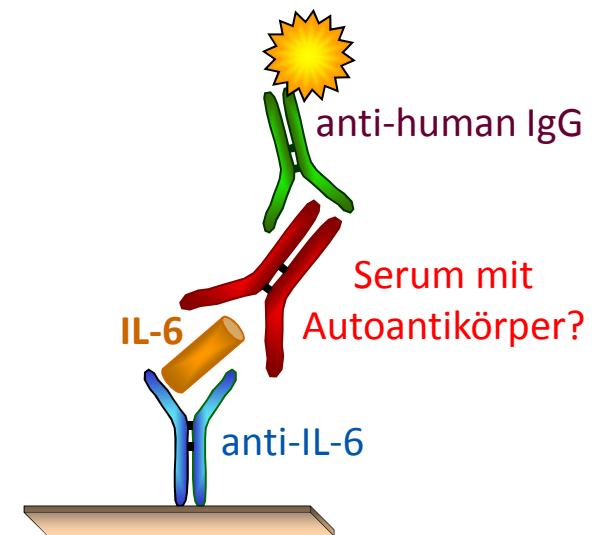
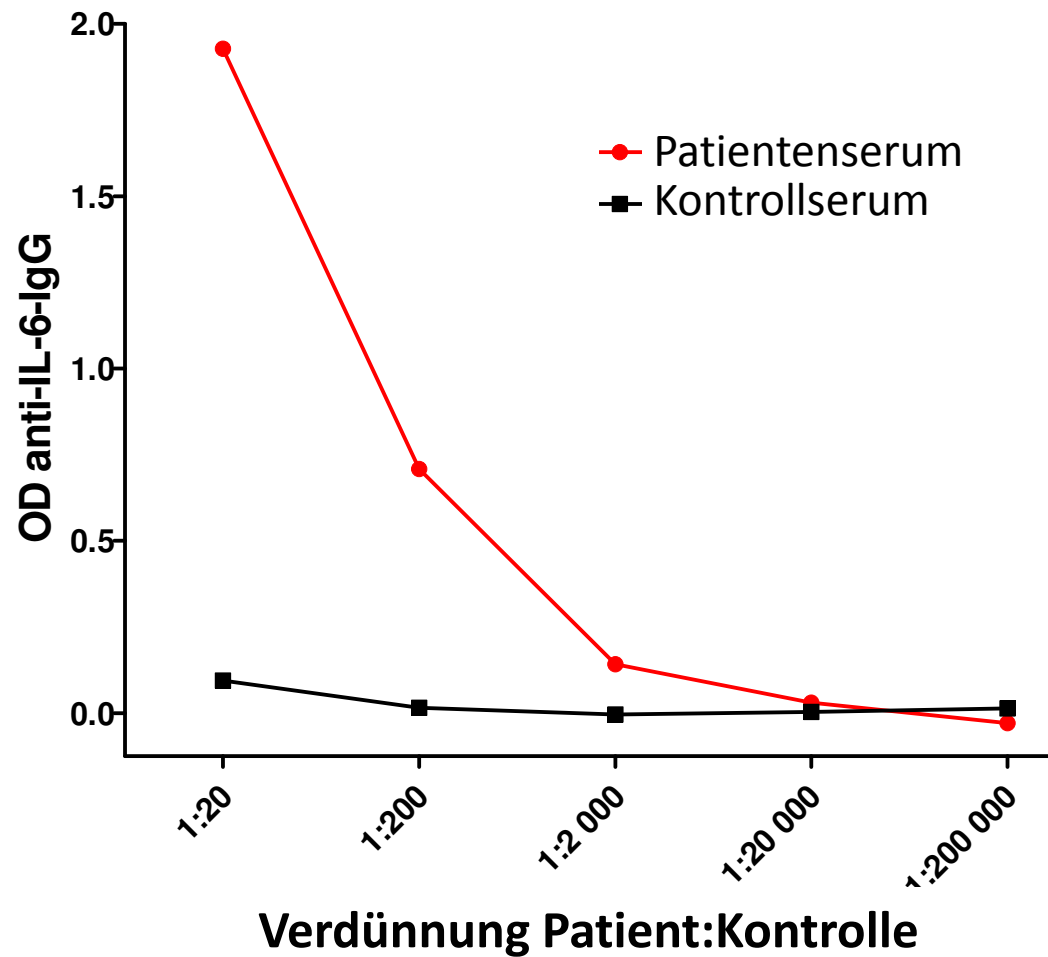
Uwe Kölsch

# Inhibition von rekombinantem IL-6

## Nachweis 1000 pg/ml IL-6 im ELISA



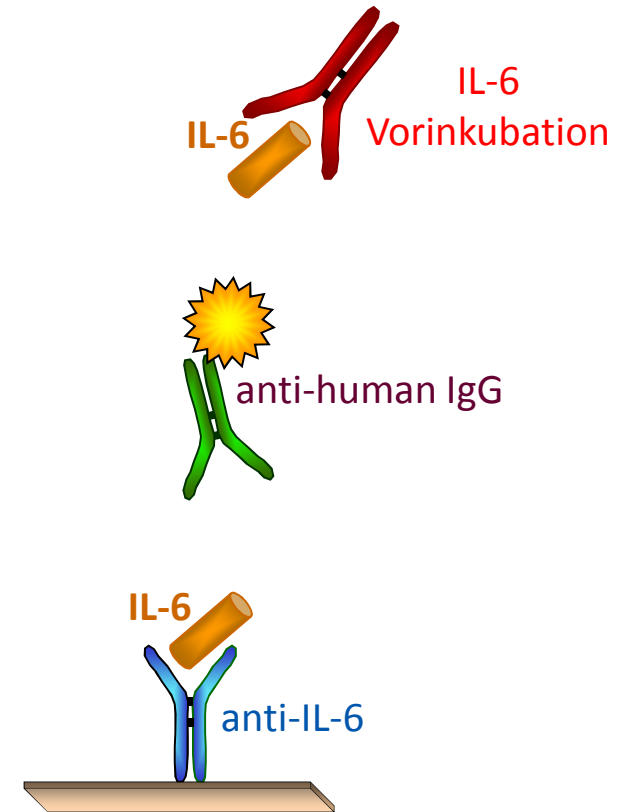
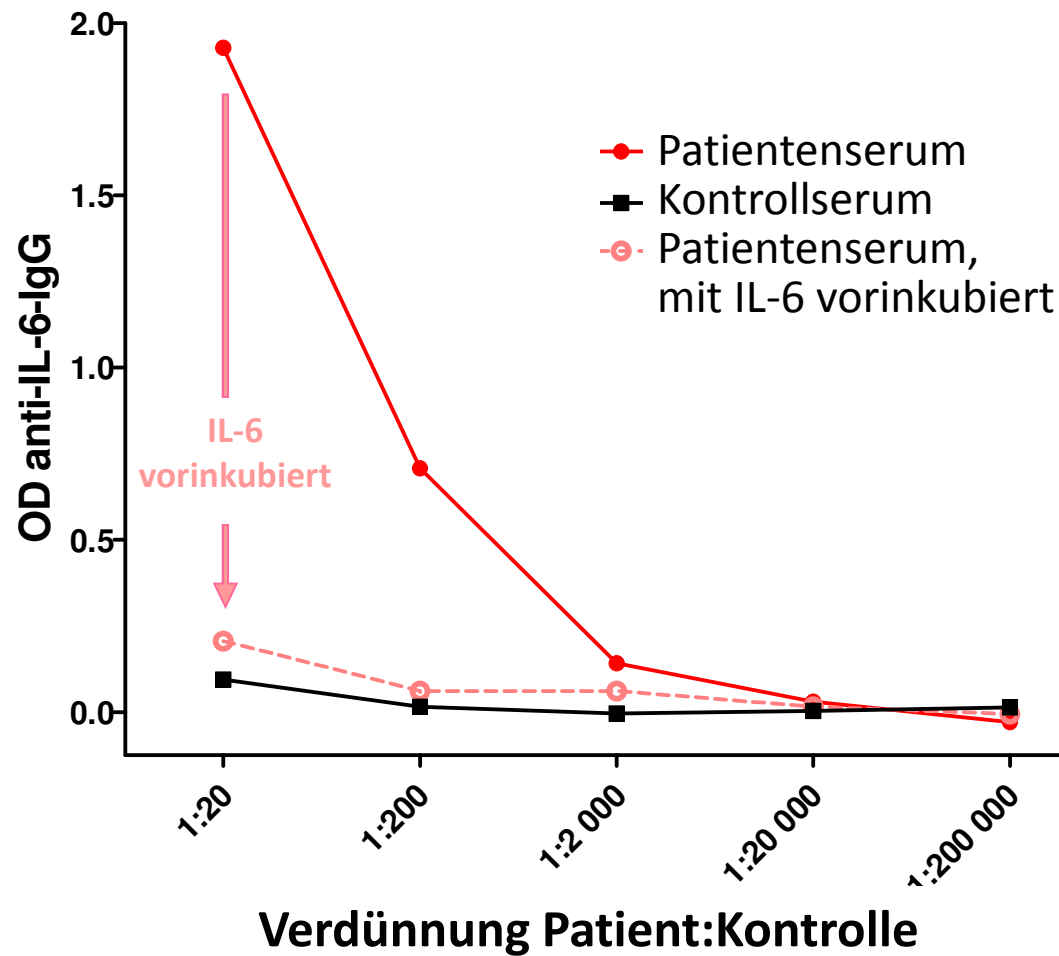
# Nachweis von anti-IL-6-IgG



Uwe Kölsch



# Nachweis von anti-IL-6-IgG



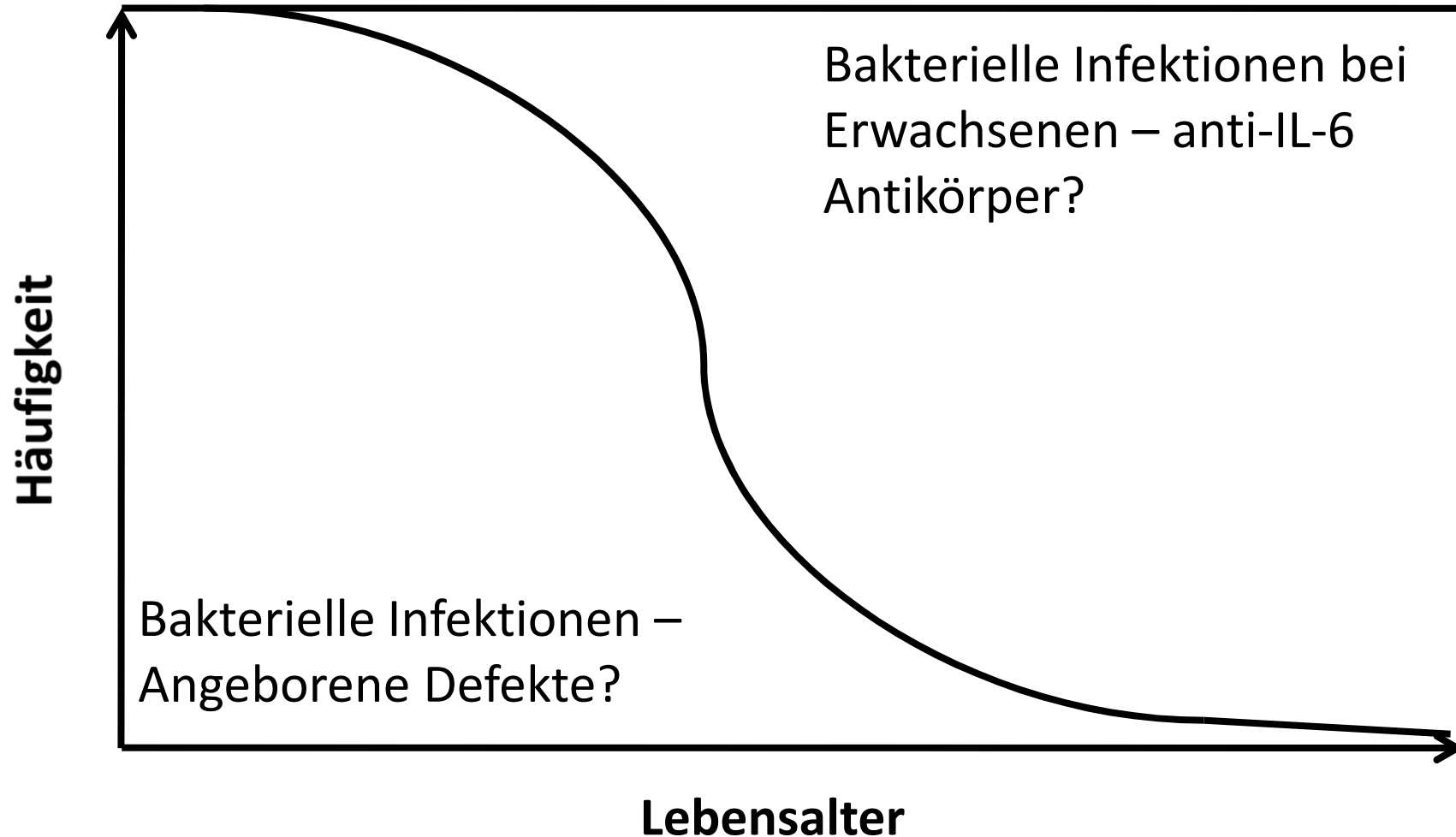
Uwe Kölsch

# Bisher: Nachweis von Anti-IL-6 bei...

1. 11 Monate, Junge, *S. aureus* Hautabszesse (2 Episoden), kein CRP
2. 67 Jahre, Mann, *E. coli*, *Streptococcus intermedius* – Thoraxempyem, kein CRP
3. 56 Jahre, Frau, *S. aureus* Hautabszess, kein CRP

-> Erste Beschreibung einer Pneumokokkenpneumonie assoziiert mit anti-IL6 Antikörper in der Kindheit?

## Hypothese: Angeborene vs Autoimmunerkrankung?



# Zusammenfassung 3

1. Bei schwerer erster Pneumonie im Kindesalter (mindestens)  
Basisdiagnostik
2. Basisdiagnostik: gr BB, IgG, IgA, IgM und Impfantikörper
3. „Immundefekt“ – klinische Diagnose - keine primär molekulare  
Diagnose
4. Molekulare Diagnose sichert Diagnose und ermöglicht  
Therapieplanung

# Dank an Kollegen und Mitarbeiter

## Hoptial Necker, Paris

Capucine Picard, Jean Laurent Casanova

## Universitätskinderklinik, Rom

Caterina Cancrini

## Universitätskinderklinik, Würzburg

Oliver Andres, Johannes Liese

## Universitätskinderklinik Erlangen

Holm Schneider

## Pädiatrische Immunologie, Charité

Karoline Strehl

Anne-Hélène Lebrun

Michael Bauer

Stephanie Heller

Renate Krüger

Volker Wahn

## Klinik für Innere Medizin, Charité

Thomas Stroh

## Institut für Transfusionsmedizin, Ulm

Klaus Schwarz

## St. Elisabeth Kliniken Neuburg/ Donau

Nilgün Durmus, Thomas Renner, Stephan Seeliger

## Werner Forßmann Klinik, Eberswalde

Dieter Hüsemann

## Krankenhaus Berlin Fridrichshain

Hermann Girschik und Kollegen

## Labor Berlin – FB Immunologie

Uwe Kölsch

Christine Seib

Nadine Unterwalder

Hans-Dieter Volk

Christian Meisel

## Institut für Biochemie, Christian Albrechts, Universität, Kiel

Athena Calaris

Stefan Rose-John

## Neuropädiatrie, Charité

Angela Kaindl

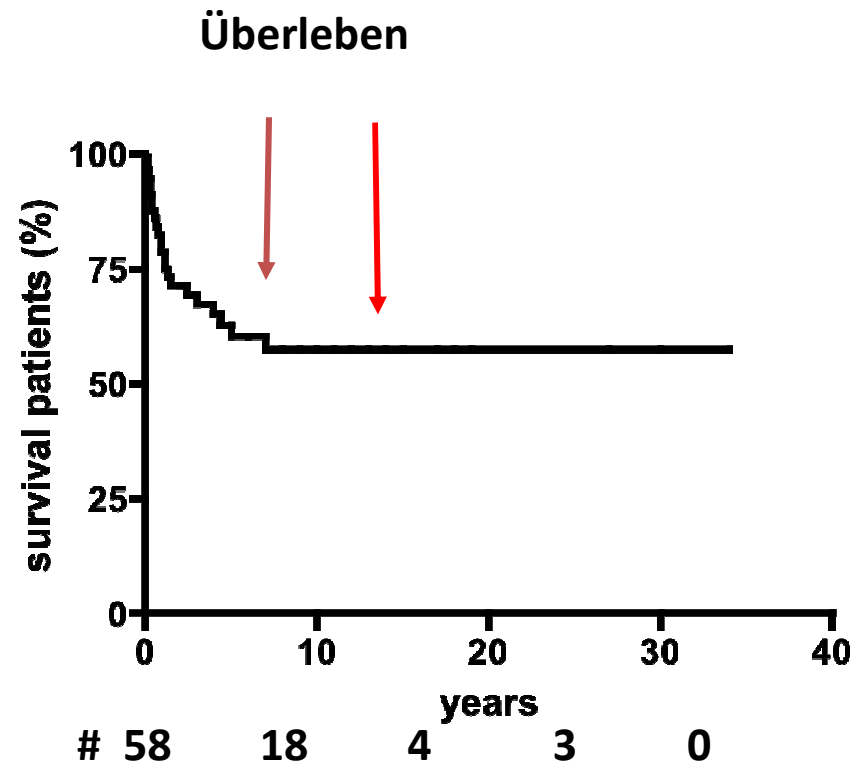
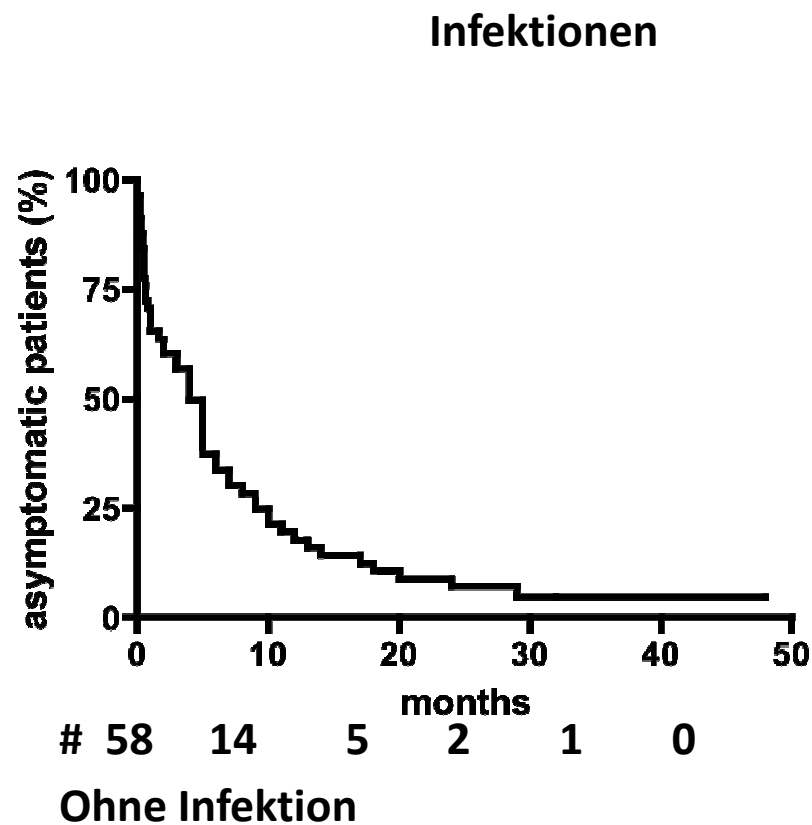
## Universität Wien

Kaan Boztug

# Dank an die Geldgeber



# Toll-like Rezeptordefekte - Prognose



Kein Tod nach dem 8., keine invasive Infektion nach dem 14. Lj

# Antikörper sind neutralisierend

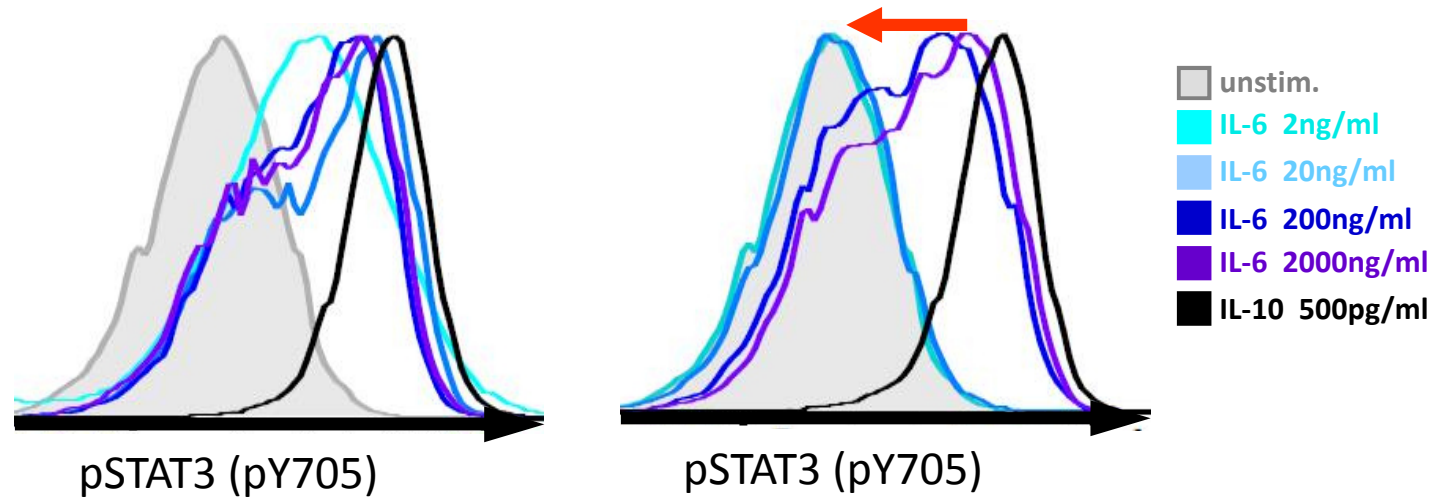
PBMCs einer gesunden Kontrolle

Zugabe von:

AB-serum

Patientenserum

CD4+



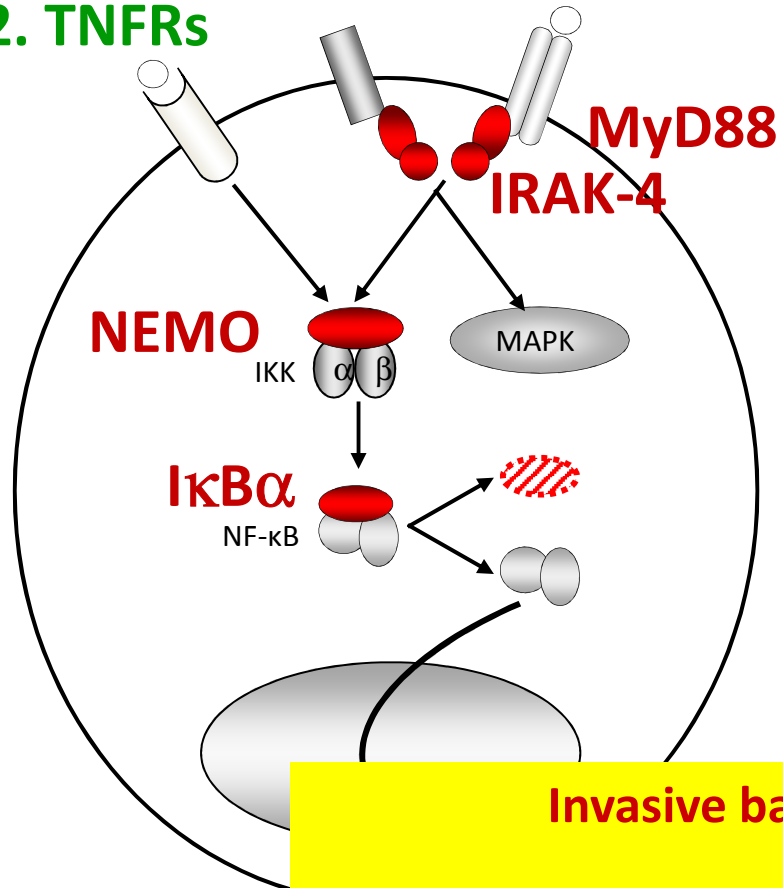
Uwe Kölsch & Michael Bauer



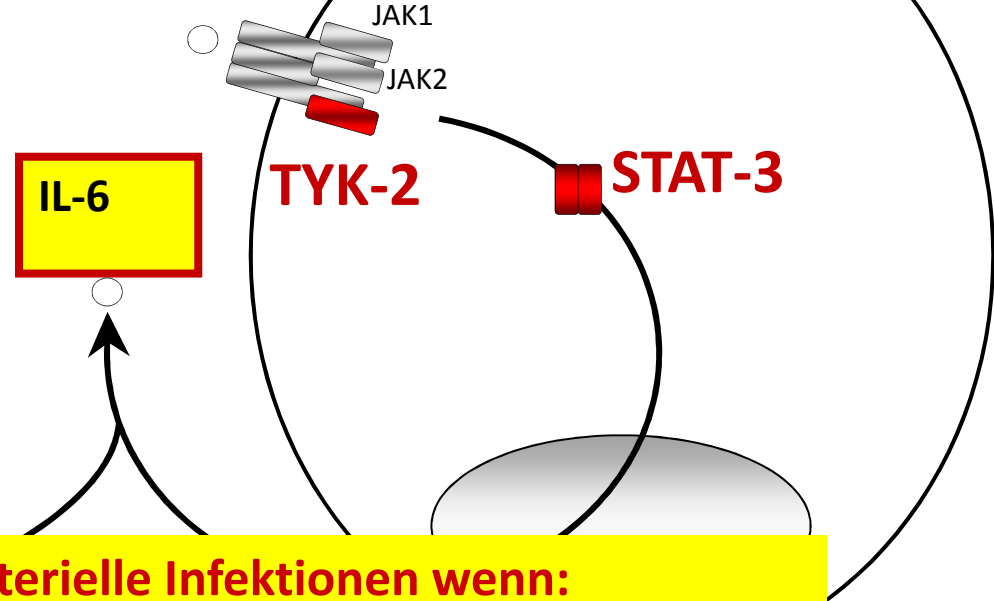
# Bakterielle Infektionen durch „zu wenig IL-6“?

## 1. Toll-like und IL-1 Rezeptoren

## 2. TNFRs



## 3. IL-6R



**Invasive bakterielle Infektionen wenn:**

**- zu wenig IL-6 Bildung?**

**- zu schwache IL-6 Wirkung?**

von Bernuth & Ku et al  
von Bernuth & Ku et al  
von Bernuth et al, Scie