

Erste Erfahrungen mit zugewiesenen Erwachsenen mit Verdacht auf Immundefekt

Petra Lankisch

Klinik für Kinder -Onkologie, -Hämatologie und Klinische
Immunologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Patienten mit Verdacht auf Immundefekt pro Jahr

- Überweisung von ca. 100 Kindern und 30 Erwachsenen zur Abklärung
- Ständige Betreuung von ca. 100 Kindern und 15 Erwachsenen

Klassifizierung angeborener Störungen des Immunsystems

- Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)
- T-Zelldefekte
- B-Zelldefekte
- Kombinierte T- und B-Zelldefekte
- Phagozytenfunktionsdefekte
- Autoinflammatorische Erkrankungen
- Immundefektsyndrome
- Komplementdefekte

Altersverteilung der Immundefekte

ESID 2011

PID-Kategorie	Total	<17 Jahre	>17 Jahre
Alle Kategorien	12349	55.0%	45.0%
Antikörpermangelerkrankungen	7227	49.6%	50.4%
T-Zell oder kombinierte (T-und B-Zell)-Defekte (SCID)	760	61.2%	38.8%
Phagozytenfunktionsdefekte	1026	78.0%	22.0%
Andere primäre Immundefekte	1721	58.0%	42.0%
Komplementdefekte	631	72.5%	27.5%
Autoinflammationssyndrome	263	52.6%	47.4%
Immundysregulationssyndrome	395	65.2%	34.8%
Nicht klassifizierte Immundefekte	228	47.9%	52.1%

Untersuchung von Erwachsenen

➔ Nur wenn:

- Infektionsanamnese auffällig
- Laborwerte auffällig
- V.a. Autoinflammation

➔ Dies war bei jedem 2. Erwachsenen der Fall



Zur Überweisung führende Symptome und Befunde

- Pathologische Laborbefunde (60%)
- Fatiguesymptomatik (20%)
- Hautausschläge (20%)
- Besondere Infektanamnese (10%)

Diagnostisches Programm

- BB + Differentialblutbild
- Oberflächenmarkerprofil der Lymphozytyensubpopulationen
- Spezifische Antikörper
- Immunglobuline und Subklassen
- Komplement
- HIV-Antikörper
- Isohämagglutinine
- Weitere Diagnostik je nach Klinik

Diagnosen

- Bei 63% der Erwachsenen wurde ein Immundefekt diagnostiziert:
- 7 x Autoinflammatorische Erkrankungen (2 CAPS, 2 TRAPS, 1 FMF, 1 PFAPA, 1 unklar)
- 5 x B-Zell-Defekt
- 1 x Neutropenie
- 1 x Immundefektsyndrom

Diagnostisches Intervall

- 7,3 Jahre (Mittelwert; Median 5 Jahre; Range 1-20 Jahre),
- Erhebliche Leidenszeit mit subjektiven und objektiven Beeinträchtigungen.
- Jahrelange Arbeitsunfähigkeit bei 13%, bei allen anderen kurzfristigeren Fehlzeiten.



2 Fälle aus der Ambulanz

- 75 jährige ehemalige Grundschullehrerin
- Seit dem 65. Lj. Schwellung der Hände, grippeähnliche Symptome, Pustelbildung im Bereich der Hände, Fatigue.
- CRP: bis 15 mg/dl im Schub, SAA 98 mg/l
- Keine Besserung unter MTX, Dapson und Azathioprin
- Besserung unter Prednisolon 15-100 mg täglich

Tumornekrosefaktor Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom

- Gehört zu der Gruppe der hereditären Fiebersyndrome
- Verschiedene ethnische Gruppen betroffen,
- Initial beschrieben bei Iren/Schotten
- Erkrankungsbeginn meist um das 3. Lj.(2 Wochen - 65 Jahre)
- 90% der Patienten werden vor dem 20. Lj. symptomatisch?

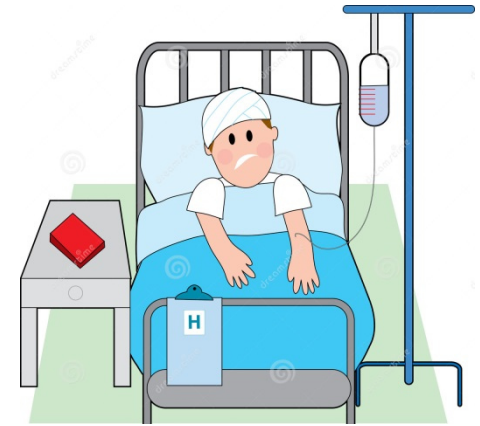
Tumornekrosefaktor Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom

- Autosomal dominante Vererbung
- Inkomplette Penetranz
- Einzelne Generationen werden übersprungen
- Fieberschübe spontan oder getriggert durch Infektionen, Stress oder Trauma
- Adult-onset TRAPS meist ohne Fieber!
- Hautausschläge, Schwellungen von Gelenken, Arthralgien, Abgeschlagenheit

Verlauf

- Beginn mit Etanercept
- Unauffällige Entzündungswerte
- Keine Abgeschlagenheit
- Beendigung der Prednisolon
Dauertherapie
- CAVE: Mögliche Gewöhnung, dann ev.
Umstellung auf IL1 Blocker (Anakinra)

Ein weiterer Fall



- 38 Jahre alter Mann, türkischer Herkunft, in Deutschland geboren, Eltern nicht konsanguin
- Seit dem Säuglingsalter rezidivierend Dermatitis und andere Infektionen bis 14. Lebensjahr
- Insgesamt ca. 100 Krankenhausaufenthalte

Symptome

Haut-Abszesse, chronische Otitis, Candida Stomatitiden und Ösophagitiden, chronische Bronchitis, 4 Pneumonien, Staphylokokken-Sepsis, bakterielle Coxitis, abszedierende Prostatitis, therapierefraktäre Pilzinfektion der Fußnägel

Diagnostik



- Anlässlich der Vorsorgeuntersuchung des Kindes empfahl der Kinderarzt nach Erhebung der Familienanamnese eine Immundefektabklärung bei Vater und Sohn
- Ergebnis: Kein Immundefekt beim Sohn, wohl aber beim Vater

Untersuchungsbefund beim Vater

- Dermatitis mit Hyperpigmentierung, rötliche Papeln und Exkorationen, narbige Veränderungen
- Grobe Gesichtszüge
- Candida Stomatitis
- Fuß-Nagelmykose
- LK ubiquitär leicht vergrößert palpabel

Laborparameter

- IgE 5390 mg/dl (Normalwert < 50 mg/dl)
- Keine Eosinophilie
- Spezifische Antikörper vorhanden
- Oberflächenmarkerprofil der Lymphozytensubpopulation: niedrige Memory B-Zellen, sonst unauffällig
- Genetik: Veränderungen im STAT3 Gen

Apparative Diagnostik

- Röntgen Thorax: unauffällig
- EKG: unauffällig
- Echokardiographie: unauffällig
- Schädel MRT: unspezifische Marklagerveränderungen

Hyper IgE Syndrom

- "So schlug Satan Hiob mit Geschwüren vom Scheitel seines Kopfes bis zu den Sohlen seiner Füße". (Hiob`s Syndrom bzw. Job`s Syndrome, Buch Hiob, AT)

1) Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ (1966) Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. Lancet 1:1013-1015

Hyper IgE Syndrom-Klinik

- Rez. Stapylokokkenabszesse, Dermatitis
- Sinopulmonale Infektionen, Pneumatozelen
- Mukokutane Candidiasis
- Auffällige Fazies
- Neigung zu Knochenbrüchen, degenerative Gelenkerkrankungen (insbesondere HWS)
- Persistenz der Milchzähne
- Vaskuläre Auffälligkeiten (Aneurysmata der Koronararterien), Bluthochdruck

Therapie

- Antibiotische Prophylaxe (Cotrim)
- Candida wirksame Dauerprophylaxe mit Fluconazol
- Adäquate aggressive Therapie interkurrenter Infektionen
- CAVE: typische Infektionszeichen können fehlen



Darunter deutliche Besserung

Verlauf

- Schlechte Compliance
- Medikamente werden nur unregelmäßig genommen
- Nikotinabusus
- HNO Termine nicht wahrgenommen
- Trennung von Lebensgefährtin

Fazit

- Es gibt offenbar mehr solcher Patienten als bisher angenommen.
- Manifestationsalter variabel
- Viele Patienten erreichen das Erwachsenenalter, bleiben aber intensiv behandlungsbedürftig.
- Auftreten von Komplikationen und das erhöhte Risiko für eine Tumorentwicklung machen langfristige Überwachung notwendig.
- Also: Bedarf an einer Ambulanz mit speziellen Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie von PID bei Erwachsenen.

Unser Ziel

- Anbieten eines kompetenten Diagnose- und Therapiezentrums für PID im Erwachsenenalter.
- Verkürzung des diagnostischen Intervalls und damit der individuellen Leidenszeit

Was bedeutet das für die Praxis?

- Überweisung bei folgenden Warnzeichen:
ELVIS und GARFIELD (Handout)
- Terminabsprache:
 - Zunächst telefonischer Kontakt mit PD Dr. Laws oder Dr. Lankisch 0211/8118297
 - Terminabsprache unter 0211/8118297
 - Überweisung mit V.a. Immundefekt

Vielen Dank!



CSL Behring

DSAI

FIND ID