

# INFEKTIOLOGISCHE PERLEN AUS DER PRAXIS – PART 1

„Alle Wahrheiten sind leicht zu verstehen, sobald sie entdeckt wurden. Die Schwierigkeit ist sie zu entdecken.“ (Galileo Galilei)

Katharina Körholz

29.10.2022

## Kasuistik – Patient mit Hemiparese links

### Zuweisung eines Patienten aus peripherem Krankenhaus zur weiteren Diagnostik und Therapie:

2 Jahre, Hemiparese links

Anamnese:

- Akuter Beginn
- Keine Vorerkrankungen bekannt
- Geboren in D
- Eltern aus Bulgarien

körperliche  
Untersuchung:

- keine weiteren Auffälligkeiten

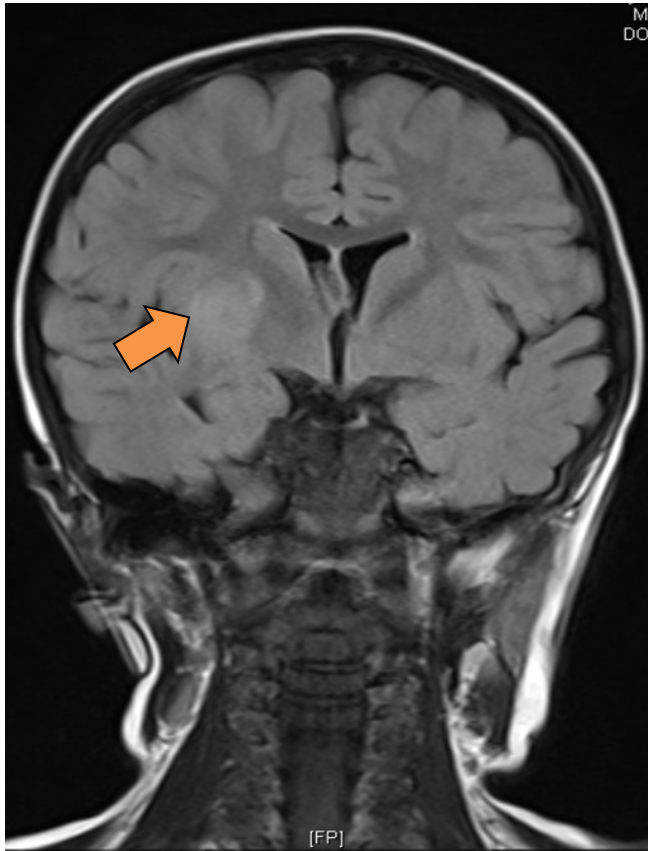
Basislabor:

- Thrombozytose
- keine weiteren Auffälligkeiten

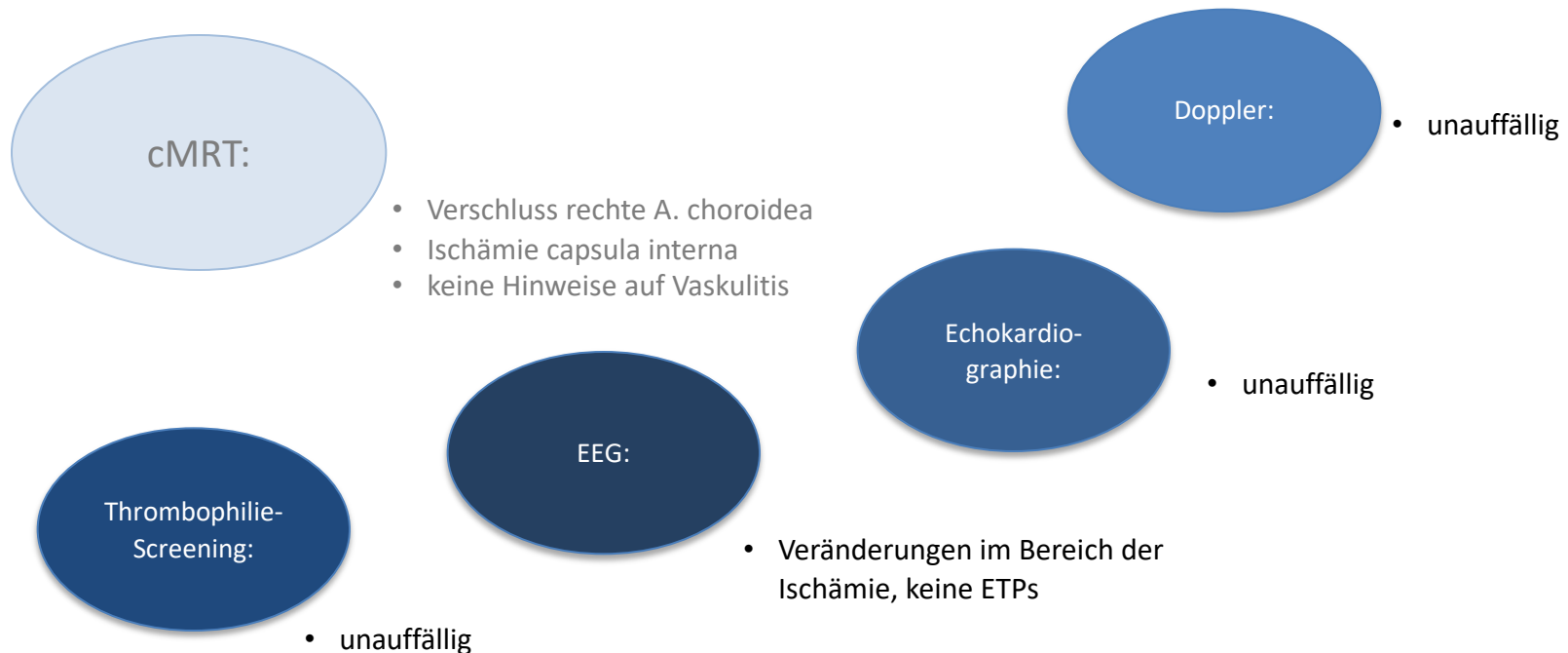
cMRT:

- Verschluss rechte A. choroidea
- Ischämie capsula interna
- keine Hinweise auf Vaskulitis

## Patient mit linksseitige Hemiparese und Stroke...



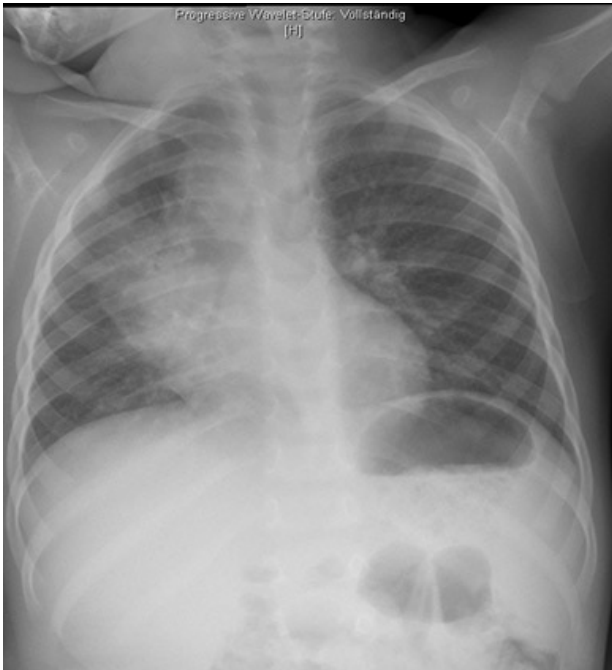
## ... linksseitige Hemiparese und Stroke



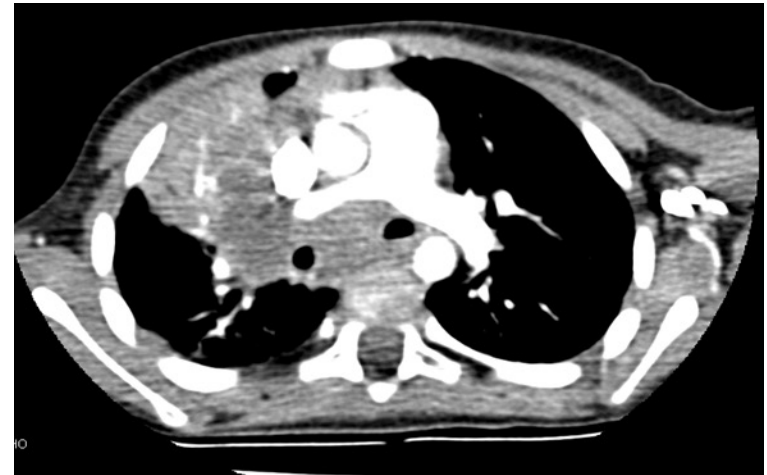
→ Beginn Enoxaparin 1 mg/kg/d  
→ Rückverlegung extern an d2

... linksseitige Hemiparese und Stroke

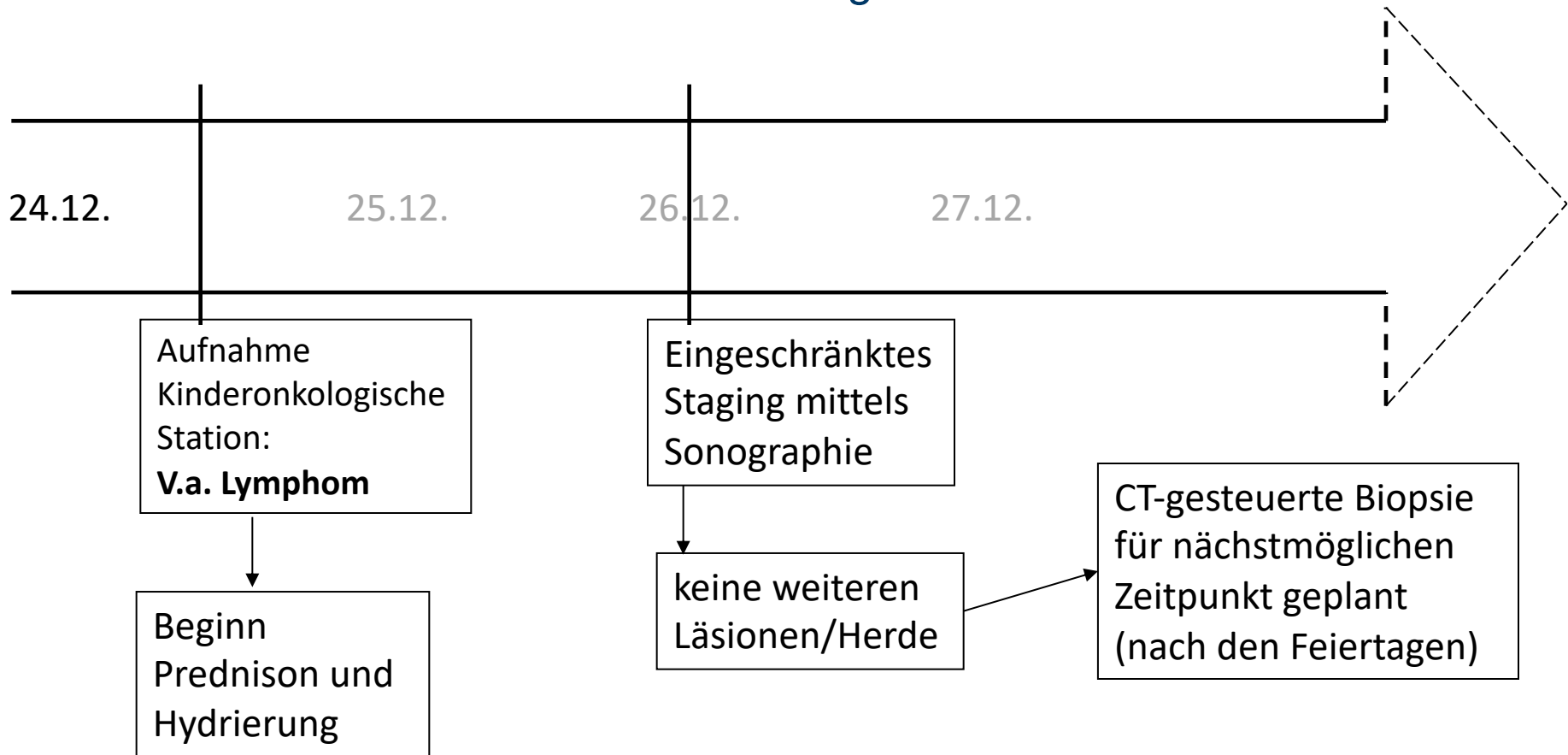
**Röntgen-Thorax im peripheren  
Krankenhaus angefertigt:**



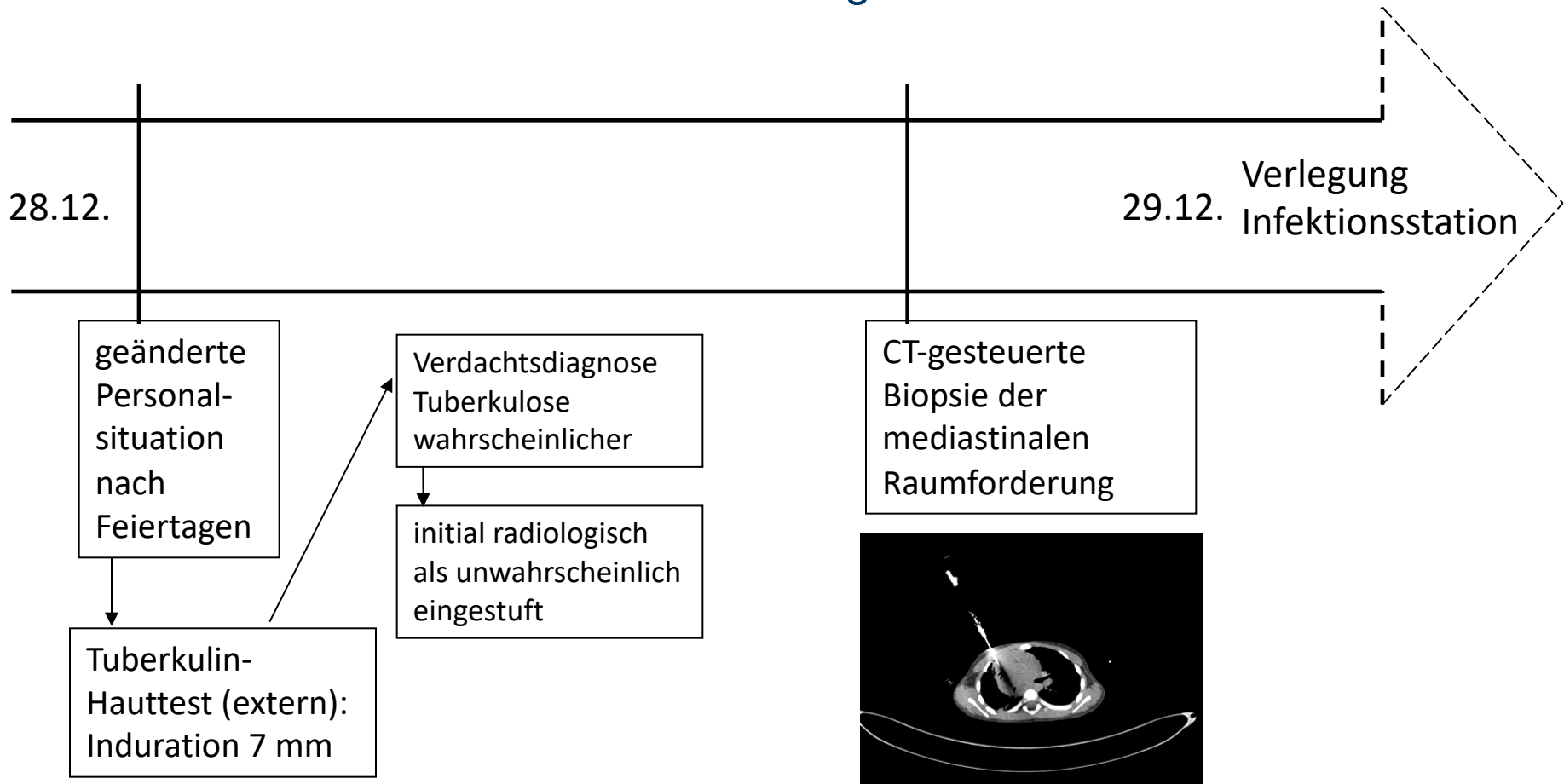
➤ Rücküberweisung UKM am 24.12. (d4)  
Diagnose: Mediastinale Raumforderung



## Patient mit mediastinaler Raumforderung und Stroke...

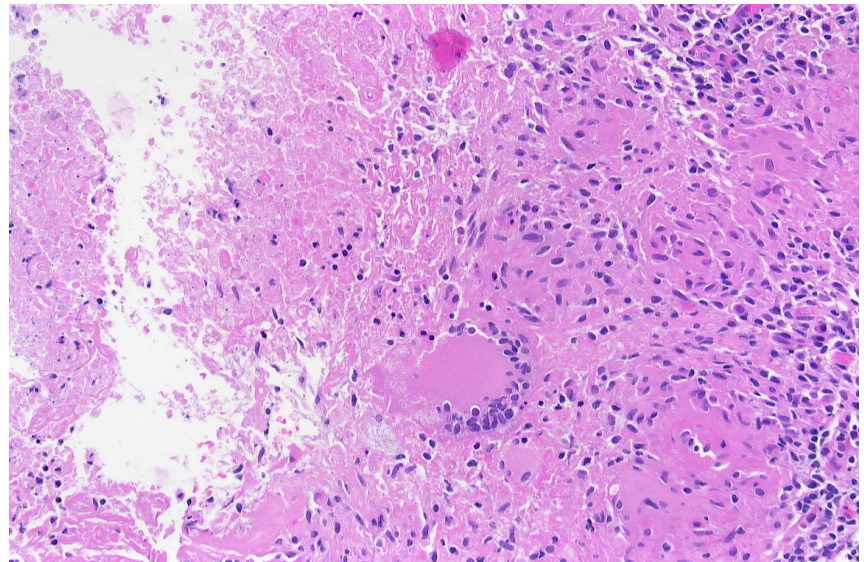
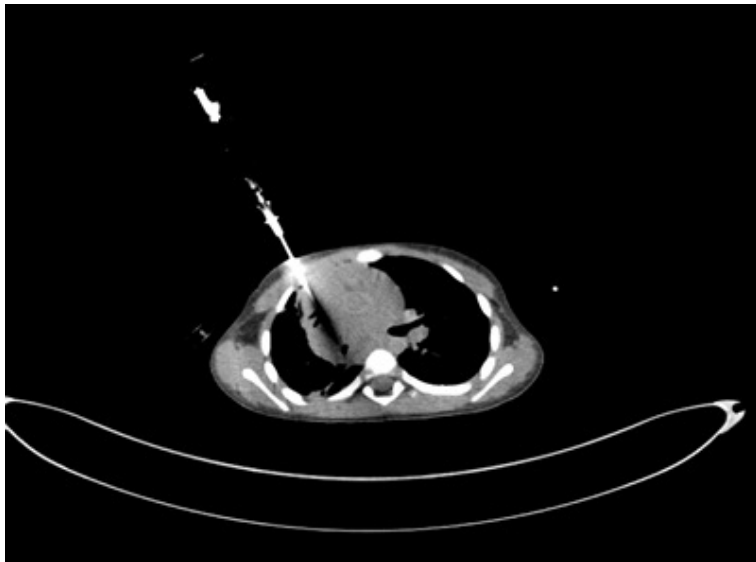


## Patient mit mediastinaler Raumforderung und Stroke...



## Patient mit mediastinaler Raumforderung und Stroke...

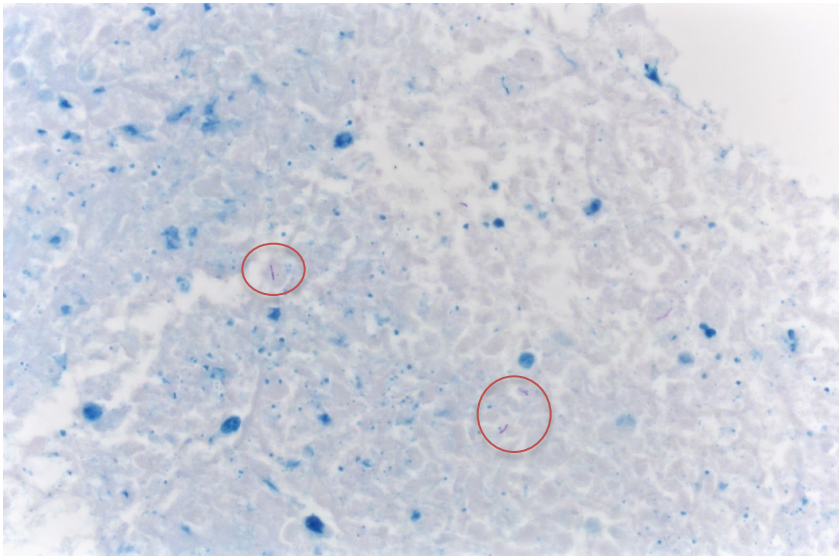
**CT-gesteuerte Biopsie der mediastinalen Raumforderung am 28.12. ...**      **... mit dem Ergebnis:**





## Patient mit mediastinaler und cerebraler Tuberkulose...

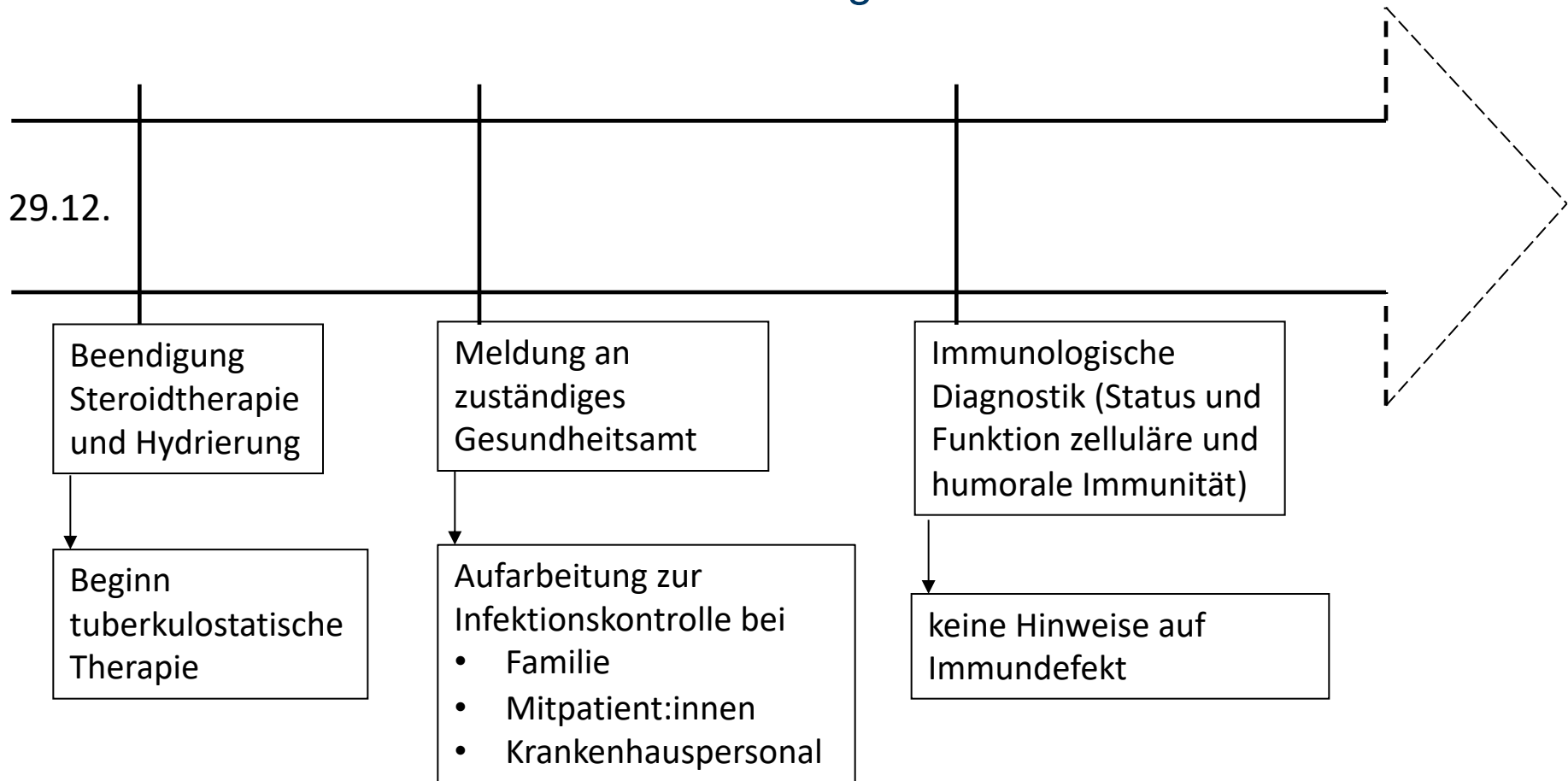
### Diagnose weiter untermauert durch Ziehl-Neelsen Färbung...



### ... und Kultur und PCR von:

- Biopsiematerial
- BAL Material
- Magensaft
  - Liquor PCR und Kultur negativ
- Quantiferontest positiv
- Resistenztestung Isolate: sensibel auf Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin

## Patient mit mediastinaler Raumforderung und Stroke...



## Patient mit mediastinaler und cerebraler Tuberkulose...

Troubleshooting – Was ist schief gelaufen?

Multifaktorielle Ursachen:

- zunächst keine pulmonale Bildgebung bei cerebraler Ischämie unklarer Ursache
- Enthusiasmus der behandelnden Spezialist:innen für Erkrankung ihres Fachgebiets
- unnötige therapeutische Maßnahme vor vollständiger Aufarbeitung der Diagnostik
- Nichtbeachten nicht-typischer Untersuchungsergebnisse der Thoraxbildgebung
- Nichtbeachten potentieller Umwelt-/Patient:innenexpositionen
- Versagen der Krankenhaushygiene
  
- Urlaubszeit/Weihnachtssaison



*WGBH Educational Foundation 2016*

---

Infektiologische Perlen der Praxis - Part 1

# INFEKTIOLOGISCHE PERLEN AUS DER PRAXIS – PART 2

„Der Anfang ist die Hälfte des Ganzen.“ (Aristoteles)

Seltene Differentialdiagnose einer lumbosakralen Raumforderung

Katharina Körholz

29.10.2022

## Kasuistik

### 18 Monate altes Mädchen

#### Anamnese:

- Keine Vorerkrankungen bekannt
- linksseitige lumbosakrale Schwellung seit Wochen
- Abgeschlagenheit, Laufverweigerung
- Fieber
- kein Gewichtsverlust, keine Gedeihstörung

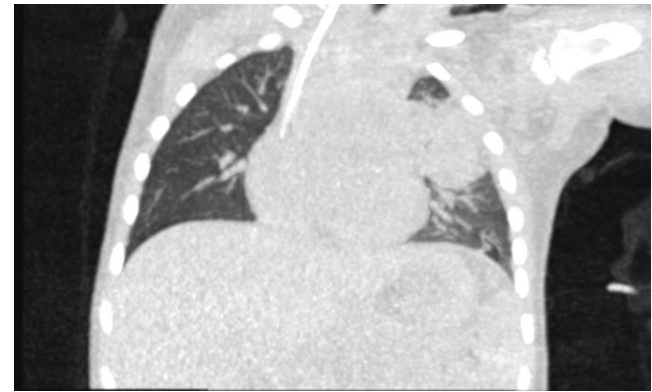
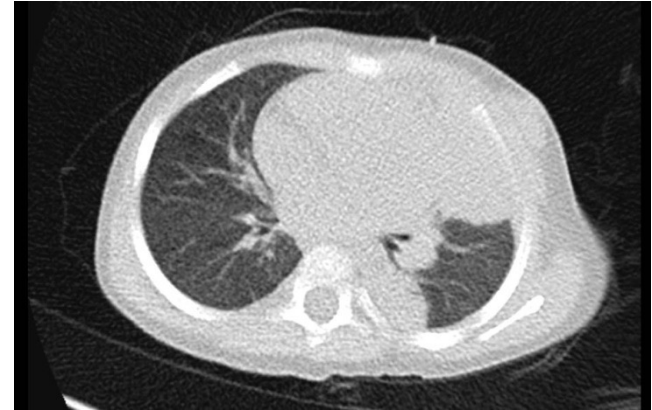
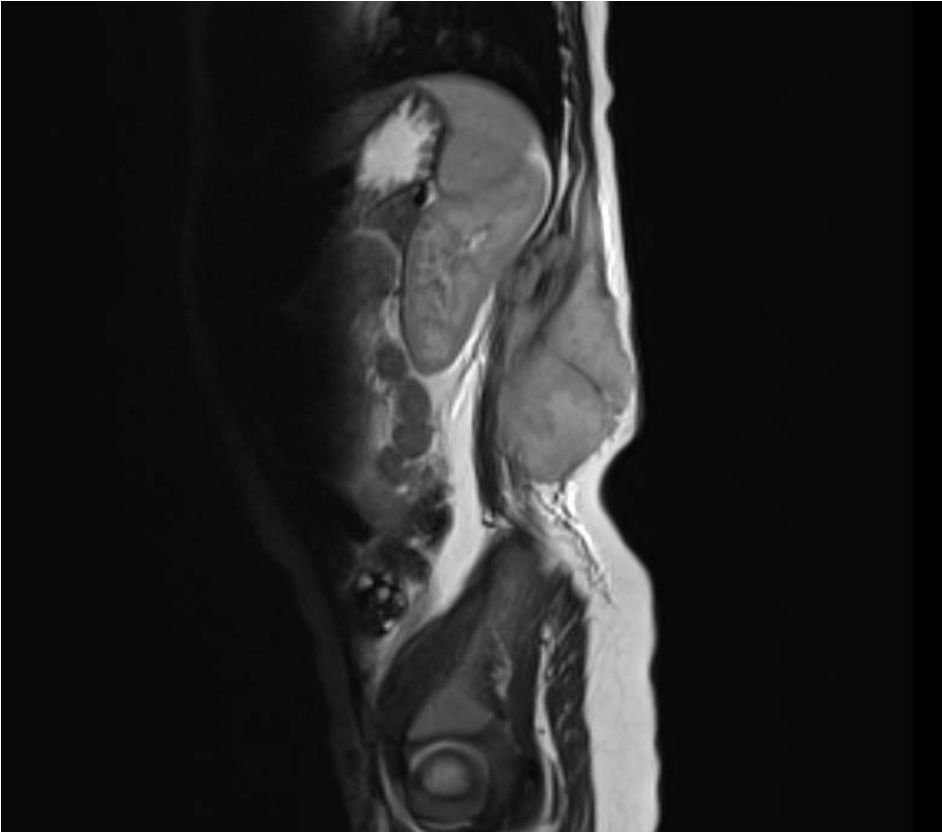
#### Basislabor:

- Blutbild: Leukozytose, milde Anämie, milde Thrombozytose, Differenzierung unauffällig
- CRP leicht erhöht (5,6 mg/dl; [ $<0,5$ ])
- Restliche Serumchemie unauffällig
- Urinkatecholamine normwertig

#### Bildgebung:

- lumbosakrale Raumforderung
- Infiltrate pulmonal, Oberlappen links

## Diagnostik - Abdomen-MRT/ Thorax-CT



## Diagnostik - Weiteres

- Biopsie lumbosakral
  - Histopathologischer Nachweis von Hyphen
  - Identifizierung als *Aspergillus fumigatus*
- Bronchoalveoläre Lavage
  - Nachweis von *Aspergillus fumigatus*
- Galactomannan-Test positiv

→ Start Ambisome 3 mg/kg/d i.v.



... was nun?

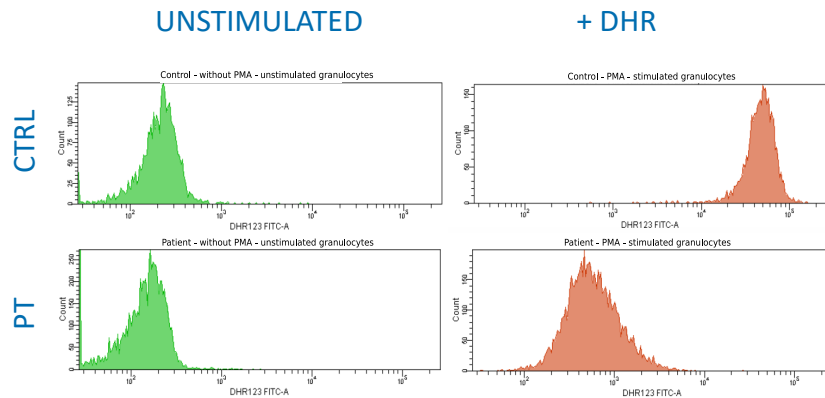
- Kein Hinweis auf maligne Grunderkrankung
- HIV negativ
- Keine wahrscheinliche Eintrittspforte, anamnestisch keine gefährdenden Umweltfaktoren

## Primärer Immundefekt?

| Immundefekt          | Erkrankungen                                                            | Pilzinfektionen                                                                         |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Humoral              | XLA, CVID, Agammaglobulinämie                                           | selten                                                                                  |
| Zellulär, kombiniert | SCID, WAS, Hyper-IgM-Syndrom, DiGeorge, DNA-Reparaturdefekte            | Variabel ( <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , dimorphic fungi) |
| Phagozytisch         | CGD, MPO-Defizienz, kongenitale Neutropenie, Leukozyten-Adhäsionsdefekt | Variabel, <i>Aspergillus</i> häufig bei CGD                                             |
| Komplementsystem     | Klassischer, alternativer oder Lektin-Weg-Defekte                       | selten                                                                                  |
| andere               | Hyper-IgE-syndrome<br>Chronische mukokutane Candidiasis                 | <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , dimorphic fungi, <i>Aspergillus</i>              |

## Primärer Immundefekt? – JA!

- Pathologische Burst Reaktion mit deutlich reduzierter Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS)
- Genetik: homozygote Mutation im *NCF1*-Gen (c.75-76delGT)



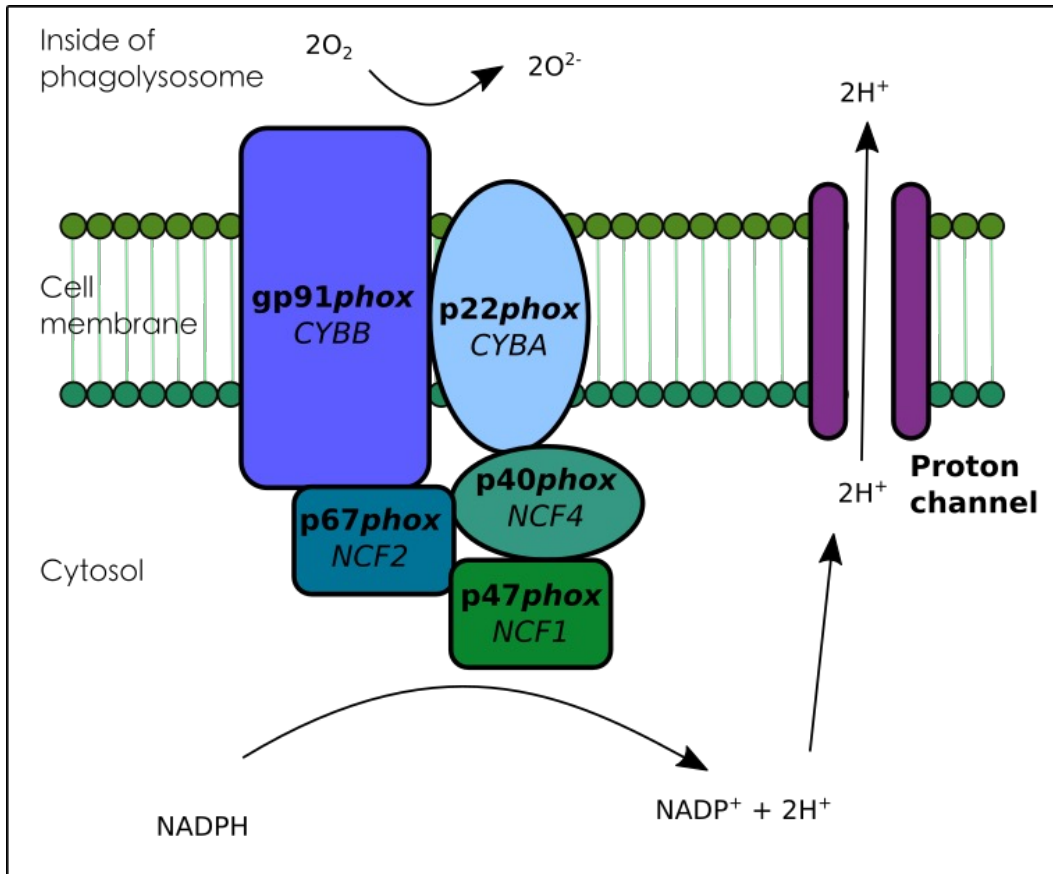
(Beispiel DHR-Test AR-CGD)

→ DIAGNOSE:  
 Septische Granulomatose  
 (CGD)

## Septische Granulomatose (CGD)

- 1:200.000 Lebendgeburten (2/3 x-linked, 1/3 autosomal-rezessiv)
- Phagozytische Dysfunktion → Infektionen durch Katalase-positive Bakterien und Pilze (z.B. *S. aureus*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Nocardia*, *Aspergillus*)
- Dysregulierte Inflammation (z.B. entzündliche Darmerkrankungen, nicht-infektiöse Granulome der Blase, Lunge, lupoide Hautmanifestationen,...), insbesondere bei x-linked CGD

## Septische Granulomatose



- NADPH-oxidase in der Membran des Phagolysosoms
- Mutationen in einer der Untereinheiten führen zu gestörtem „Respiratory burst“.
- Bildung reaktiver Sauerstoffspezies gestört

## Septische Granulomatose - Manifestationen

- Pneumonie (cave: Pilzpneumonie, häufig ohne Kavernenbildung)
- Abszesse (Haut, Weichteile, Lymphknoten, Organe)
- Eitrige Adenitis
- Osteomyelitis

## CGD Management - Prophylaxe

- Antibiotische Prophylaxe mit TMP/SMX
- Antimykotische Prophylaxe mit Itraconazol oder Posaconazol

Prophylaxis in children at high risk

| Population                                                                                                                                                                                                                                                  | Intention        | Intervention             | SoR              | QoE                               | Comment                                                                                                                                                   | Ref.                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Allogeneic HSCT, pre-engraftment phase; Allogeneic HSCT, post-engraftment phase, GvHD and augmented immunosuppression; High-risk patients with <i>de novo</i> or recurrent leukaemia, bone marrow failure syndromes with prolonged and profound neutropenia | Prevention of IA | Itraconazole             | A/B <sup>2</sup> | II <sub>t</sub>                   | TDM recommended; Approved indication; not approved EU <18 years                                                                                           | [122,560,648–657]                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                  | Posaconazole             | A                | II <sub>t</sub>                   | TDM recommended; only supportive paediatric data for ≥13 years of age                                                                                     | [136,137,338,548,563,658–664]     |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                  | Voriconazole             | A                | II <sub>t</sub>                   | Not approved for <2 years; Inference from efficacy from HSCT trials and supportive studies; TDM recommended                                               | [130,131,135,541,557,562,665–671] |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                  | Liposomal amphotericin B | B                | II <sub>g</sub> /III <sup>b</sup> | Not approved for prophylaxis; Optimal dose of alternate administration unknown; alternative if triazoles are not tolerated/contraindicated                | [555,672–677]                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                  | Micafungin               | B                | II <sub>g</sub> /III <sup>b</sup> | No definite evidence (trend only) for prophylactic efficacy against <i>Aspergillus</i> spp. Alternative if triazoles are not tolerated or contraindicated | [552,678–682]                     |
| Chronic granulomatous disease patients                                                                                                                                                                                                                      | Prevention of IA | Itraconazole             | A                | II                                | Approved indication; not approved in the EU for <18 years; TDM recommended                                                                                | [122,653–656,683,684]             |
|                                                                                                                                                                                                                                                             |                  | Posaconazole             | A                | III                               | Not EU approved for children <18 years; TDM recommended; PK and safety data for children ≥4 years                                                         | [136,137,660–663]                 |

Abbreviations: GvHD, graft-versus-host disease; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; IA, invasive aspergillosis; PK, pharmacokinetics; QoE, Quality of evidence; SoR, Strength of recommendation; TDM, therapeutic drug monitoring.

Ullmann et al, Clin Microbiol Infect. 2018

## CGD Management – Behandlung

- wann immer möglich – Materialgewinnung zur Erregeridentifikation vor Therapiestart (ggfs. auch Biopsie)
- danach Start breit und hochdosiert
  - täglich TMP/SMX
  - Itraconazol, alternativ Posaconazol
- Frühzeitig an chirurgische Intervention denken
- Inflammation: Steroide, Azathioprin, Sulfasalazin



## Therapie - HSCT bei CGD

- Bislang einzige kurative Option
- Konditionierung mit reduzierter Toxizität
- Typischerweise für Hochrisikopatient:innen mit passenden Geschwisterspender:innen
- Indikation aber zunehmend ausgeweitet

### Alternativen:

- Konservative Therapie mit lebenslanger antiinfektiver Prophylaxe
- Gentherapie (x-linked – klinische Studien laufen) ggf. in Zukunft kurative Alternative

## Empfehlungen zu HSCT (ESID/EBMT)

Patienten mit MSD, MUD, MMUD + eines der folgenden Kriterien:

- Non-Compliance bei antiinfektiver Prophylaxe
- $\geq 1$  lebensbedrohliche Infektion
- Progressive Organdysfunktion
- Steroidabhängige Granulomatose (z.B. Colitis)
- Anhaltende Therapierefraktäre Infektion
- Auftreten prämaligner Klone oder MDS (im Besonderen nach Gentherapie)
- Keine Versorgung durch ein spezialisiertes Zentrum zu ermöglichen

EBMT/ESID GUIDELINES FOR HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

---

## Empfehlungen zu HSCT (ESID/EBMT)

Patienten mit MSD, MUD, MMUD + eines der folgenden Kriterien:

- Non-Compliance bei antiinfektiver Prophylaxe
- $\geq 1$  lebensbedrohliche Infektion
- Progressive Organdysfunktion
- Steroidabhängige Infektion
- Anhaltende Infektion (z.B. CMV, PCP, Kryptosporidien)
- Anhaltende Infektion
- Aufrechterhaltung der Infektion oder MDS (im Besonderen nach Genmutationen)
- Keine Versorgung durch ein spezialisiertes Zentrum zu ermöglichen

Bei gp91Phox (x-linked) kaum  
Kontraindikationen/frühzeitige HSCT anstreben

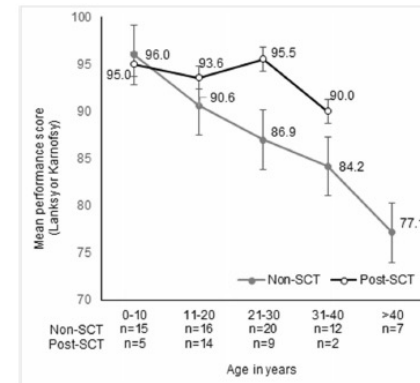
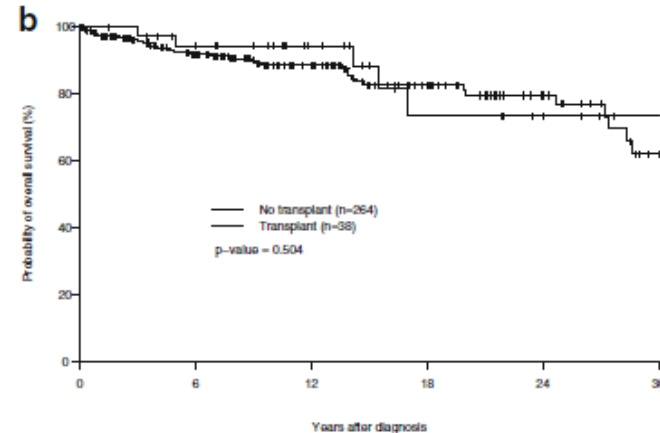
## HSCT bei CGD

| Study                                  | Setting                    | Patients (n) | Conditioning therapy                                  | Follow up (median) | OS / EFS (%) |
|----------------------------------------|----------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|--------------------|--------------|
| Güngol et al., 2014 (Lancet)           | Multicenter, prospective   | 56           | Busulfan, fludarabine, serotherapy or alemtuzumab     | 21 months          | 96 / 89      |
| Morillo-Gutierrez et al., 2016 (Blood) | Multicenter, retrospective | 70           | Treosulfan-based regimens (institutionally dependent) | 34 months          | 91.4 / 81.4  |
| Parta et al., 2017 (J Clin Immunol.)   | Single-center, prospective | 40           | Busulfan, alemtuzumab, TBI for MUD recipients         | 3.4 years          | 82.5 / 80    |
| Chiesa et al. 2020 (Blood)             | Multicenter, retrospective | 712          | Variable (Bu/threo containing regimens)               | 45 months          | 85.7/75.8    |

## HSCT vs. symptomatische Therapie

- US: 507 Pat., 50 Pat. Transplantiert, median follow-up nach HSCT 18.5 Monate<sup>1</sup>
- OS 88% vs 85% (HSCT vs. symptomatisch)
- Signifikant bessere QoL und Performance (Lanksy oder Karnofsky), weniger körperliche Behinderung

1: Yonkof JR; J Clin Immunol 2019



## HSCT vs. symptomatische Therapie

- UK: 59 Pat., 30 Pat. transplantiert, median follow-up nach HSCT 3.84 Jahre<sup>2</sup>
  - OS in beiden Gruppen 90%
  - Signifikant weniger Infektionen und KH-Aufenthalte nach HSCT

2: Cole T et al; J Allergy Clin Immunol 2013

## Zusammenfassung

- Invasive Pilzinfektionen häufig als Erstmanifestation einer CGD
- *A. fumigatus* und *A. nidulans* am häufigsten identifiziert
- Hoher Stellenwert der Erregeridentifikation!
- HSCT frühzeitig im Team und mit der Familie diskutieren

## Take home: Leitlinie Diagnostik angeborene Immundefekte

AWMF-Register Nr. 112-001 Klasse: S2k

### Leitlinie

#### „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“

- Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten -

- **ELVIS** (pathologische Infektanfälligkeit)
  - E** – Erreger
  - L** – Lokalisation
  - V** – Verlauf
  - I** – Intensität
  - S** – Summe
  
- **GARFIELD** (Störung der Immunregulation)
  - G** – Granulome
  - A** – Autoimmunität
  - RFI** – Rezidivierendes Fieber
  - E** – Ekzematöse Hauterkrankungen
  - L** – Lymphoproliferation
  - D** – Darmentzündung



<https://www.horos-ihop.com/plakis-presley-kostuem.html>



<https://mrml.fandom.com/wiki/Garfield>

### Fallbeispiel CGD:

- **klassische Erreger: (A. fumigatus)**
- **Lokalisation: lumbosakral**
- **Verlauf/Intensität: pulmonale Aspergillose**
- **Granulome (pulmonal)**



VIELEN DANK FÜR IHRE  
AUFMERKSAMKEIT