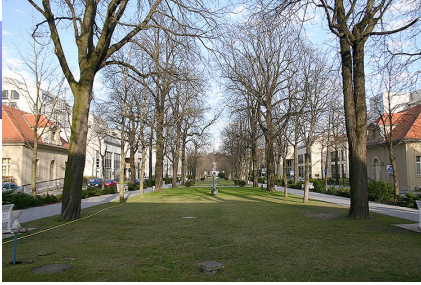


# ImmunDefekt Centrum Charité



**Carmen Scheibenbogen**  
**Leif Hanitsch, Kirsten Wittke**  
**Claudia Kedor**  
**Institut für Med. Immunologie**



**Immundefekt Ambulanz  
für Erwachsene**

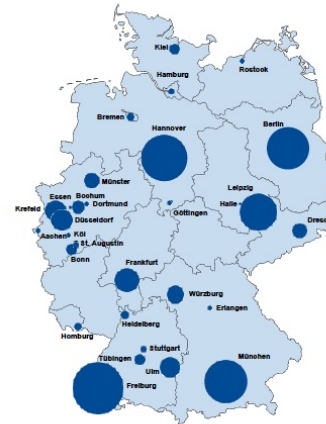
**Horst von Bernuth**      **Immundefekt Centrum**  
**Klinik für Pädiatrie**      **Kinderklinik**

**2020**

- > 300 PID Patienten in Betreuung
- > 2000 Patienten Erstvorstellung

**Christian Meisel**  
**Fachbereich Immunologie**  
**Labor Berlin**

**NGS Gen-Panel Diagnostik**



THE GERMAN PID REGISTRY



**Il-Kang Na**  
**Immunonkologische Ambulanz**  
**Hämatologie/Onkologie für sekundäre**  
**Immundefekte**

# Infektionen: Wann ist genetische Diagnostik sinnvoll?

Carmen Scheibenbogen  
Institut für Medizinische Immunologie



Immundefekt Ambulanz  
für Erwachsene

imi - Institut für Medizinische Immunologie



# Hauptmanifestationen eines Immundefekts

- Infektionen
- Pathologische Immunreaktionen
  - Autoimmunität
  - Chronische Entzündungen



AWMF-Register Nr.	112-001	Klasse:	S2k
-------------------	---------	---------	-----

## Leitlinie

### „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“

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

**Autoren:** Susan Farmand<sup>1</sup>, Ulrich Baumann<sup>2</sup>, Horst von Bernuth<sup>3</sup>, Michael Borte<sup>4</sup>, Stephan Borte<sup>5</sup>, Kaan Boztug<sup>6</sup>, Elisabeth Förster-Waldl<sup>7</sup>, Karsten Franke<sup>8</sup>, Pirmin Habermehl<sup>9</sup>, Fabian Hauck<sup>10</sup>, Petra Kapoun<sup>11</sup>, Gerd Klock<sup>12</sup>, Johannes Liese<sup>13</sup>, Reinhard Marks<sup>14</sup>, Rainer Müller<sup>15</sup>, Tim Niehues<sup>16</sup>, Ulrich Sack<sup>17</sup>, Ilka Schulze<sup>18</sup>, Volker Schuster<sup>19</sup>, Klaus Schwarz<sup>20</sup>, Harald Renz<sup>21</sup>, Klaus Warnatz<sup>22</sup>, Tobias Welte<sup>23</sup>, Torsten Witte<sup>24</sup>, Stephan Ehl<sup>25</sup>

**Koordination der Leitlinie:** Susan Farmand, Stephan Ehl

**Federführende Fachgesellschaften:** API und DGfI

<sup>1</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Astrid Lindgrens Children's Hospital, Karolinska University Hospital and Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <sup>2</sup>Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover. <sup>3</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Universitätskinderklinik der Charité, Klinik für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin. <sup>4</sup>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie; Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und ImmunDefektCentrum Leipzig, Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig. <sup>5</sup>Deutsche Gesellschaft für Immunologie; ImmunDefektCentrum Leipzig, Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig and Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <sup>6</sup>Externer Experte; Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases, CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, St. Anna Kinderspital und Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich. <sup>7</sup>AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie; Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Ambulanz für Störungen der Immunabwehr, Wien, Österreich. <sup>8</sup>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; St. Marien-Krankenhaus Siegen gemGmbH, Siegen. <sup>9</sup>Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte; Kinderarztpraxis, Mainz-Hechtsheim. <sup>10</sup>Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Immundefektambulanz und Immundiagnostisches Labor, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, München. <sup>11</sup>Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte; Kinderarztpraxis, Hoheluftchaussee 36, Hamburg. <sup>12</sup>dsai, Regionalgruppe Frankfurt; Fachbereich Chemie, Fachrichtung Biochemie, Kaiserslautern. <sup>13</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>14</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>15</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>16</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>17</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>18</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>19</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>20</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>21</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>22</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>23</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>24</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg. <sup>25</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Würzburg.

## AMWF-Leitlinie Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts

**Kernempfehlung 5:** Warnzeichen sind hilfreich bei der Identifizierung von Patienten mit primärem Immundefekt. Bei V.a. primären Immundefekt sollen alle Warnzeichen überprüft werden.

	Kinder	Erwachsene
1.	Pathologische Infektionsanfälligkeit „ <b>ELVIS</b> “ Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe	
2.	Immundysregulation „ <b>GARFIELD</b> “ Granulome, Autoimmunität, Rezidivierende Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung	
3.	Gedeihstörung	Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation, Lymphome)	
5.	Hypogammaglobulinämie, anhaltende oder rezidivierende Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	
6.	Ein genetischer Hinweis auf einen primären Immundefekt oder ein positives Neugeborenen-Screening auf primäre Immundefekte	

**Konsens**

## Sinnvolle Basisdiagnostik

- Differentialblutbild
- Immunglobulinhauptklassen
  - IgG, IgM, IgA



## DD Infektanfälligkeit

Vitamin D-Mangel

Eisenmangel (Ferritin)

Allergie (IgE)

# Immundefekt Labordiagnostik

Patient/Patientin

Einwander

Direktorium:  
Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen  
Prof. Dr. Horst von Bernuth

Laborleitung: Dr. Christian Meisel

Kontakt  
Tel. +49 (30) 40 50 26-800  
Fax +49 (30) 40 50 26-615  
www.laborberlin.com/immunologie

## ANFORDERUNGSSCHEIN IMMUNDIAGNOSTIK

Datum: ..... Arzt/Ärztin: ..... Tel.: ..... Datum/Uhrzeit Blutentnahme: .....

Fragestellung / Symptomatik: .....

### Untersuchungen Gruppe I

Probenannahme werktätlich ohne Voranmeldung. Präanalytische Hinweise sowie Angaben zu Bearbeitungszeiten und Referenzbereichen entnehmen Sie bitte dem Leistungsverzeichnis unter [www.laborberlin.com](http://www.laborberlin.com).

#### Immunphänotypisierung

##### Einzelanforderungen

- Lymphozytensubpopulationen  
(B-,NK-, CD4+ und CD8+T-Zellen)
- HIV-Panel  
(CD3, CD4, CD8)
- T-Zellaktivierung  
(HLA-DR, LFA-1, CD28, CD57)
- T-Subpopulationen  
( $\alpha\beta$ ,  $\gamma\delta$ T-Zellen, CD45RA, CD45RO)
- Regulatorische und naive/memory T-Zellen  
(CD25, CD45RA, CD127, CCR7)
- Recent Thymic Emigrants  
(CD3, CD4, CD45RA, CD31)
- Sezary Panel  
(CD3, CD4, CD7, CD26)
- T-Zell-Rezeptor-Typisierung  
(Vbeta-Familien)
  
- Monozytäre HLA-DR-Expression<sup>(1)</sup>
- CD163/Siglec-1 auf Monozyten
  
- Rituximab Panel  
(CD19, CD20, CD45)
- COVID B-Zell Panel  
(CD19, CD21, CD27, CD38, IgM, IgD)
- B-Zell-Typisierung  
(CD5, CD10, CD23, CD38, FMC7,  $\kappa/\lambda$  slg)  
Erforderliches Material: 2 ml EDTA

#### Immunphänotypisierung

##### Profile

##### Kinder

- Basis Immunstatus  
(Diff-BB, Lymphozytensubpopulationen)
  - Großer Immunstatus  
(Diff-BB, Lymphozytensubpopulationen,  
T-Subpopulationen)
- Erforderliches Material: 2 ml EDTA-Blut

##### Erwachsene

- Basis-Immunstatus  
(Diff-BB, Lymphozytensubpopulationen,  
monozytäre HLA-DR Expression)
  - Großer Immunstatus  
(Diff-BB, Lymphozytensubpopulationen, T-  
Zellaktivierung, monozytäre HLA-DR Expression)
- Erforderliches Material: 2 ml EDTA-Blut

##### Mediatoren/ Zytokine<sup>(2)</sup>

- LPS-Binding-Protein (LBP)
- Löslicher IL-2-Rezeptor (sIL-2R)
- Interleukin-6 (IL-6)
- Interleukin-8 (IL-8)
- Interleukin-8 (nach Erythrozytenlyse)
- IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA)  
Erforderliches Material: 2 ml EDTA-Blut, Urin oder  
Liquor

- Interleukin-1-beta
- Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha)
- Interleukin-10 (IL-10)
- Mannose-bindendes Lektin (MBL)  
Erforderliches Material: 1 ml LI-Heparinblut

##### Mediatoren/ Zytokine<sup>(1)</sup>

- Interleukin-17A (IL-17A)
- VEGF-A
- IP-10
- MCP-1
- S100A8/9 im Serum (Calprotectin)  
Erforderliches Material: 1 ml Serum

##### Funktionsteste

##### LPS-induzierte Zytokinsekretion<sup>(1)</sup>

- TNF-alpha (4h)
- Interleukin-1-beta (4h)
- Interleukin-10 (24h)
- Interleukin-6 (24h)  
Erforderliches Material: 1 ml LI-Heparinblut

##### T-Lymphozyten-Zytokinsekretion<sup>(1)</sup>

- Con A: IFN-g, TNF-a, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10
- SEB: IL-17<sup>(2)</sup>  
Erforderliches Material: 1 ml Heparinblut

##### Impfantikörper

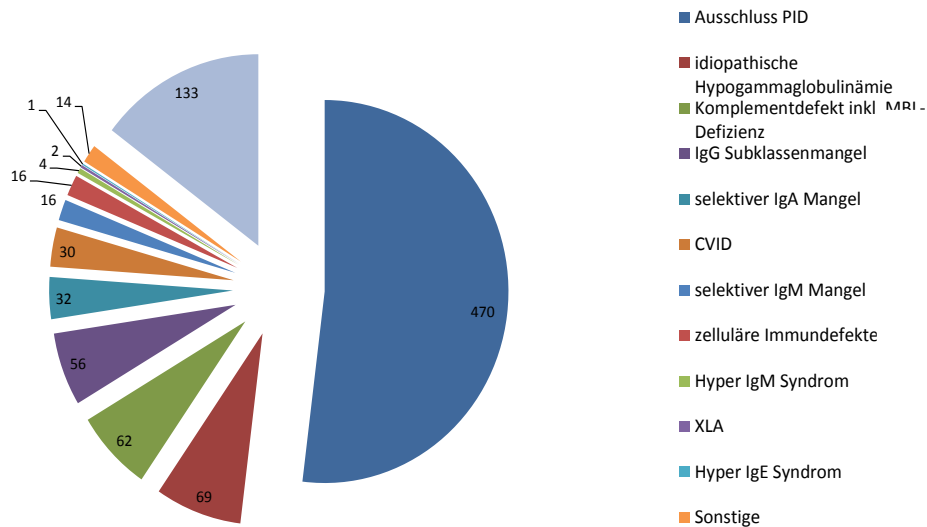
- Tetanus Toxoid IgG
- Pneumokokken-Polysaccharide (PCP IgG und IgG2)  
Erforderliches Material: 1 ml Serum

##### Demenzmarker/Neurologie

- p-TAU, t-TAU,  $\beta$ -Amyloid 1-42 und 1-40
- Neurofilament light chain (NFL) im Liquor  
Erforderliches Material: 1 ml Liquor
- Neurofilament light chain (NFL) im Serum  
Erforderliches Material: 3 ml Serum

# ImmunDefekt Ambulanz Charité: Diagnosen

## Diagnosen in 2016:



## Immundefekt Ambulanz für Erwachsene

- ca 1/3 PID-Diagnose
- fast nur immunphänotypische Diagnose wie „CD4-Mangel“  
„IgG-Mangel“



## Indikation für genetische Diagnostik

- relevante klinische Beeinträchtigung
- relevanter immunologischer Phänotyp

## Mehrwert genetische Diagnostik

- Diagnosestellung/sicherung
- Molekularer Phänotyp:
  - Aussagen zur Krankheitsprognose
  - evt. spezifische Therapieoptionen
  - Aussagen zum Risiko familiärer Vererbung

## Red flags

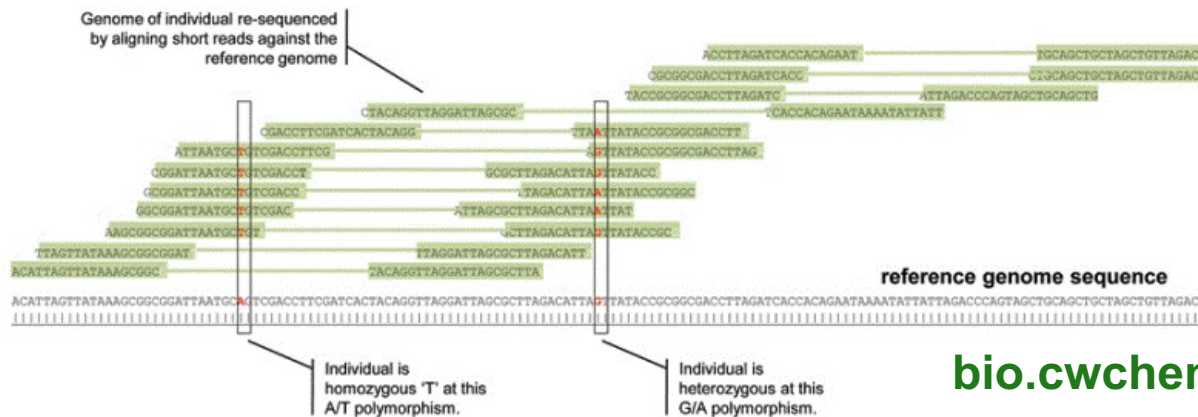


- Früher Erkrankungsbeginn
- Konsanguinität oder positive FA
- schwere/häufige Infektionen (siehe ELVIS)
- Komorbidität: Lymphoproliferation, Granulome, Autoimmunität, CED (siehe GARFIELD)

# Gendiagnostik

- Immungen-Panel

- ❖ Sequenzierung whole exome
- ❖ Auswertung definierter Gensets



**Angeforderte Analyse**

- Agammaglobulinämie** *BLNK, BTK, CD79A, CD79B, CTPS1,IGHM, IGLL1, IKZF1, LRRC8A, PIK3CD, PIK3R1, RAG1, TCF3, TFRC*
- Autoimmun-Lymphoproliferatives Syndrom (ALPS)** *CASP10, CASP8, CTLA4, FADD, FAS, FASLG, KRAS, LRBA, PIK3CD, PIK3R1, STAT1, STAT3*
- Autoinflammatorische Erkrankungen** *ADA2, COPA, IL1RN, IL36RN, MEFV, MVK, NLRC4, NLRP3, NOD2, PLCG2, TMEM173, TNFRSF1A*
- CD4-Lymphozytopenie** *ADA, CXCR4, DOCK8, GATA2, LCK, MAGT1, PIK3CD, PIK3R1, RAG1, RAG2, STK4, UNC119*
- Chronische mukokutane Candidiasis** *AIRE, CARD9, CLEC7A, DOCK8, IL12RB1, IL17F, IL17RA, IL17RC, RORC, STAT1, STAT3, TRAF3IP2*
- EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung** *CD27, CD70, CORO1A, CTPS1, ITK, LRBA, MAGT1, MCM4, SH2D1A, STK4, WAS, XIAP, ZAP70*
- Genetische Suszeptibilität für Mykobakteriosen (MSMD)** *CARMIL2, CYBB, IFNGR1, IFNGR2, IKBKG, IL12B, IL12RB1, IRF8, ISG15, NFKBIA, RORC, STAT1, TYK2*
- Hereditäres Angioödem (HAE)** *ADGRE2, CPN1, F12, HMBS, IL1RN, MEFV, NLRP3, PLCG2, PLG, SERPING1 (C1NH), TNFAIP3, TNFRSF1A, XPNPEP2*
- HSV-1-Anfälligkeit** *FCGR3A, GATA2, IRF3, IKBKG, STAT1, STAT2, TBK1, TLR3, TRAF3, TICAM1, TYK2, UNC93B1*
- Hyper-IgE-Syndrom** *ARCP1B, DOCK8, IL6ST, ITK, PGM3, STAT3, TYK2, WAS, WIPF, ZNF341*
- Hyper-IgM-Syndrom** *AICDA, CD40, CD40LG, IKBKG, INO80, MSH6, NBN, PIK3CD, PMS2, RAG1, RAG2, UNG*
- Neutropenie** *CD40, CD40LG, CSF3R, CXCR4, ELANE, GATA1, GATA2, GFI1, G6PC3, HAX1, JAGN1, LAMTOR2, RAB27A, SBDS, SLC37A4, TAZ, USB1, VPS45, WAS*
- Phagozytenfunktionsdefekte (z.B. septische Granulomatose)** *CEBPE, CYBA, CYBB, FERMT3, H6PD, IKBKG, IRAK4, ITGB2, MPO, MYD88, NCF1, NCF2, NCF4, NFKBIA, OTC, RAC1, RAC2, SLC35C1, XK*
- Sehr früh beginnende chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (VEO-IBD)** *DUOX2, FOXP3, IL10, IL10RA, IL10RB, IL21, LRBA, RIPK1, SKIV2L, XIAP*
- TB<sup>+</sup> SCID** *ADA, AK2, CD247, CD3D, CD3E, CD3G, CORO1A, FOXN1, IL2RG, IL7R, JAK3, LAT, NBN, PNP, PTPRC, SMARCAL1, ZAP70*
- TB<sup>-</sup> SCID** *ADA, AK2, DCLRE1C, LIG4, NHEJ1, PRKDC, RAG1, RAG2*
- Variables Immundefektsyndrom (CVID)** *BTK, CTLA4, LRBA, ICOS, NFKB1, NFKB2, PIK3CD, PIK3R1, STAT3, TNFRSF13C*

**Patient / Klinische Angaben**

- Patient klinisch:  auffällig  unauffällig
- Familienanamnese:  positiv  negativ  unbekannt
- Elterliche Blutsverwandschaft:  ja  nein
- Abstammung:  Europäisch  Ostasiatisch  Südasiatisch  Afrikanisch  Latino  Aschkenasim  Andere
- bereits durchgeführte molekulargenetische Untersuchungen: .....
- .....

**Diagnose / Verdacht**

(auffällige klinische Parameter)

**Stammbaum (Skizze)**



**GATA2:** HPV, HSV, Lymphödem,  
Zytopenien

**STAT3/HIES:** Ekzeme, Haut-  
abszesse/Staphylokokken



**STAT1/CMC:** Candida Infektionen  
Mukosa und Haut

**CVID/CTLA-4:** Antikörpermangel,  
Atemwegsinfekte, Autoimmunität

Genetische Befunde sollten mittels phänotypischer und/oder funktioneller Untersuchungen überprüft werden

