



Kombinierte Immundefekte – wenn Antikörper nicht ausreichen

Stephan Ehl

26. September 2016

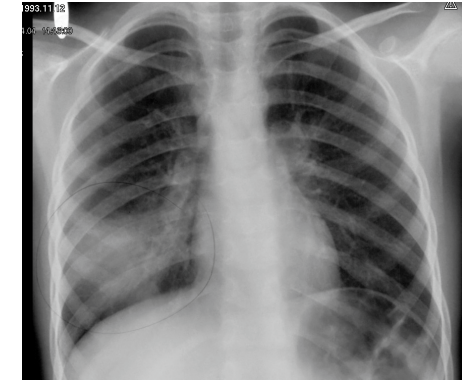
Ein 20-jähriger Patient mit Immundefekt

20 Jg. Patient

- 7 J.: 2 Pneumonien, chronischer Husten
- IgG 450 mg/dl, spezif. AK ↓, lympho 1.500

Diagnose: CVID, Beginn IVIG

- 10 J.: Bronchiectasen
- 15 J.: Vitiligo, chronischer Durchfall (norovirus)
- 19 J.: Marginalzonen- Lymphom



Immunologie: CD4: 214 CD8: 478, B: 28, NK: 116, PHA normal

Hat dieser Patient die richtige Diagnose?

Was sagt ein Krankheitsname?

Eine kurze Geschichte der Defekte der adaptiven Immunität

8 jg. Junge

- 3.5 J.: Pneumonie (bei Röteln)
- 4.5 J.: ?Osteomyelitis, Pneumonie
- 5J.: 2x Pneumonie, 2x OM
- 6J.: 2x OM, Parotitis
- 7J.: 2x PN sepsis, parotitis
6x PN sepsis trotz ATB Prophylaxe

Electrophorese: fehlendes gammaglobulin

s.c. gammaglobulin - geheilt

AGAMMAGLOBULINEMIA

By COL. OGDEN C. BRUTON, M.C., U.S.A.
Washington, D.C.

Pediatrics. 1952 Jun;9(6):722-8.



Was sagt ein Krankheitsname?

Eine kurze Geschichte der Defekte der adaptiven Immunität

6 monatiger Junge

- 3 mo: Pneumonie
- Chronische Candida Infektion
- Chronischer Durchfall
- Gedeihstörung

Electrophorese: fehlendes gamma globulin

i.m. gammaglobulin – Keine Heilung!

Patient verstorben

Swiss-type agammaglobulinemia – SCID (1970)

SCID

Hitzig WH, Biro Z, Bosch H, Huser HJ
Agammaglobulinämie und Alympozytose
mit Schwund des lymphatischen Gewebes.
Helv Paediatr Acta 13:551–585, 1958



Walter Hitzig

Was sagt ein Krankheitsname?

Eine kurze Geschichte der Defekte der adaptiven Immunität

1968

IMMUNOLOGICAL RECONSTITUTION OF SEX-LINKED LYMPHOPENIC IMMUNOLOGICAL DEFICIENCY

RICHARD A. GATTI
M.D. St. Louis
RESEARCH FELLOW

HILAIRE J. MEUWISSEN
M.D. Nymegen
RESEARCH FELLOW

HUGH D. ALLEN
M.D. Cincinnati
PEDIATRIC RESIDENT

RICHARD HONG
M.D. Illinois
ASSOCIATE PROFESSOR

ROBERT A. GOOD
M.D., Ph.D. Minneapolis



Bob Good

HSCT ist die Behandlung für SCID

Was sagt ein Krankheitsname?

Eine kurze Geschichte der Defekte der adaptiven Immunität

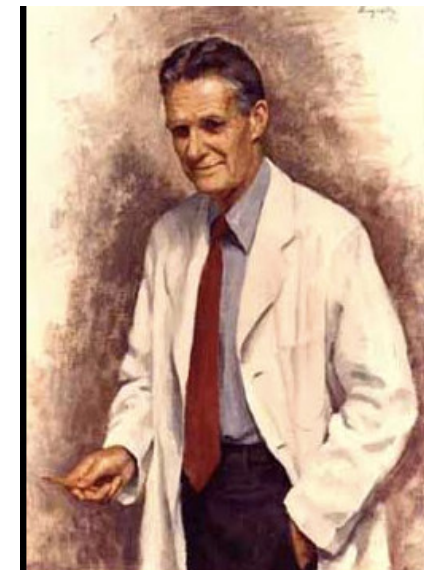
39 jg. Frau

- Rezidiv. Otitis und Sinusitis
- Rezidiv. Pneumonien
- Bronchiektasen
- Meningitis (hemophilus)

Fehlende Isohemagglutinine

gammaglobulin - Besserung

CVID



Dr. Charles Janeway
Physician-in-Chief, Boston Childrens Hospital

1953

Adaptive Immundefekte

Klassifikation nach therapeutischen Gesichtspunkten

SCID



- Braucht HSCT
- Stirbt in den ersten 2 Jahren ohne SCT
- fehlende/unzureichende T-Zell Immunität

CVID



- Braucht AK-Ersatz
- Braucht keine HSCT
- hinreichende T Zell Immunität

Problem: Verwendung des Konzepts CVID bei Kindern

„Ig substitution ist ausreichend“

Unteres Ende der CVID nicht definiert (ausser über Alter – 2 J., später 4 J.)

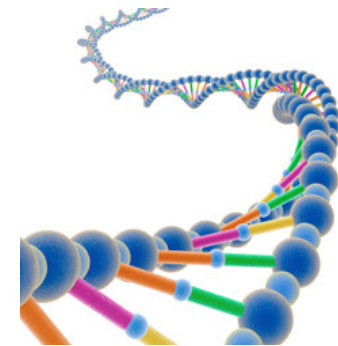
Auftritt Genetik...

Einfluss auf die Therapie

SCID: genetisch heterogen (>20)
SCT ist die Hauptbehandlung, aber auch
Enzymersatz, Thymustransplantation,
Gentherapie

CID: Einige T-Zell Defekte verursachen mildere
Erkrankung (MHCII, CD40L), brauchen aber SCT

CVID: viele bleiben ohne genetische Diagnose
Immunglobulinersatz ist die Therapie



SCID – SCT; CID (mit mol.dx) – SCT; CVID – IVIG

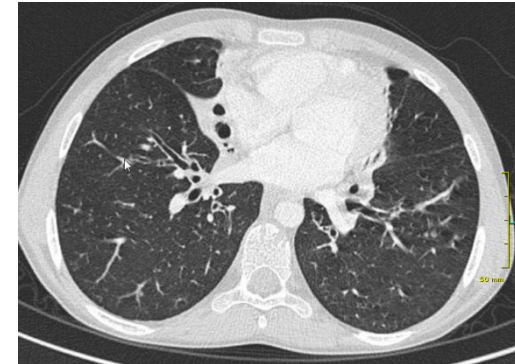
Ein 20-jähriger Patient mit Immundefekt

20 Jg. Patient

- 7 J.: 2 Pneumonien, chronischer Husten
- IgG 450 mg/dl, spezif. AK ↓, lympho 1.500

Diagnose: CVID, Beginn IVIG

- 10 J.: Bronchiectasen
- 15 J.: Vitiligo, chronischer Durchfall (norovirus)
- 19 J.: Marginalzonen- Lymphom



Immunologie: CD4: 214 CD8: 478, B: 28, NK: 116, PHA normal

Genetik: RAG1 p.Arg759Cys homozygot

Ist ein Gendefekt der Schlüssel zur Behandlung?

Genetische Diagnose

16 J., B/T (vermindert), LRI, milde Splenomegalie

CVID – keine SCT

RAG-1 defizienz

5 J., B/T low, Granulome, ILD, AIHA

„leaky“ **SCID – vielleicht SCT**

RAG-1 defizienz

6 Monate, B-T-, PCJ, Durchfall

SCID - SCT

RAG1 defizienz

„Schwere“ der Mutation

Brauchen alle 3 eine SZT? Bestimmt die Genetik immer die Behandlung?

Kombinierte Immundefekte

Machen Erkrankungsgruppen noch Sinn im Zeitalter der molekularen Medizin?

„atypical“ SCID

- ADA
- RAG1
- RAG2
- Artemis
- IL2RG
- JAK3
- IL-7RA
- CD45
- CD3 g,d,e,z
- IKBkB
- ORAI1
- LAT
- ...

„bona fide“ CID

- Coronin 1A
- PNP
- ZAP70
- Itk
- LCK
- STIM1
- WAS
- DOCK8
- MHCII
- CARD11
- MALT1/ BCL10
- TPP2
- DOCK2
- CTPS1
- IL-21R
- MAGT1
- OX40, NFkB2, PRKCD
- TFRC, CD70, RASGRP1, GMAP5...

Radiosensitiv

- Ligase IV
- Cernunnos
- DNA PKcs
- NBS
- AT
- ...

Syndromal

- CHH
- Schimke
- ICF
- 22q11
- PGM3
- POLE1
- ...

„manchmal“ CID

- STAT1 GOF
- STAT3 GOF
- PIK3CD
- PIK3R1
- CTLA4
- LRBA
- NEMO
- IkbAlpha
- IPEX
- CD25
- TTC7A
-

**CID unklarer
Ursache**

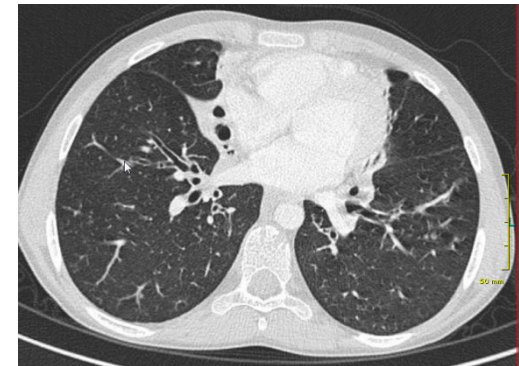
Ein 20-jähriger Patient mit Immundefekt

20 Jg. Patient

- 7 J.: 2 Pneumonien, chronischer Husten
- IgG 450 mg/dl, spezif. AK ↓, lympho 1.500

Diagnose: CVID, Beginn IVIG

- 10 J.: Bronchiectasen
- 15 J.: Vitiligo, chronischer Durchfall (norovirus)
- 19 J.: Marginalzonen- Lymphom



Immunologie: CD4: 214 CD8: 478, B: 28, NK: 116, PHA normal

Genetik: RAG1 p.Arg759Cys homozygot

HSCT von einem 10/10 Spender – verstorben während der SZT

Was heisst das alles?

Ein Appell für den Begriff CID

- Es gibt eine Gruppe von Patienten mit T-Zell Defekten, die keinen SCID haben (SCT) und keinen CVID (keine SCT) -> **CID**
- **CID** Patienten können für SCT infrage kommen oder nicht, aber SCT muss eine Überlegung mit der Diagnosestellung sein und muss ernsthaft und wiederholt in Betracht gezogen werden.
- Es gibt eine klinische Notwendigkeit für den Begriff **CID**
- Ein (pädiatrischer) Patient mit V.a. **CVID** sollte nicht **CVID** genannt werden bis ein **CID** ausgeschlossen ist. Manche CVID Patienten entwickeln sich im Verlauf zu CID.
- Bei einer relevanten Anzahl von **CID** Patienten geben genetische Untersuchungen (noch) keine klare Antwort auf die SZT Frage

Auftritt Immunologie...

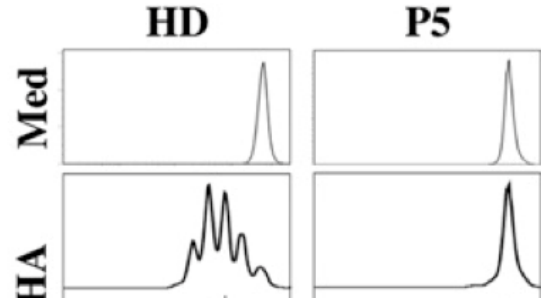
...Wieviel T-Zell Immunität braucht man eigentlich?

- Das entscheidende Problem ist T Zell Immunität
- Es gibt eine untere Schwelle der T-Zell Immunität, unter der klinische Probleme anfangen.
- In der Risikoabwägung SCT/no SCT, gibt es einen cut-off
- Unterhalb des cut-off – SCID/SCT; oberhalb des cut-off – CVID/Ig



Wie kann man T-Zell Immunität messen?

...in einem klinisch relevanten Zusammenhang?

- T Zell **Zahlen** – Thymusproduktion vs. Überleben
 - **Differenzierung** - % naive T Zellen
 - **Repertoire** – einschliesslich γ/δ T Zellen
- 
- **Funktion:** Aktivierung (Signalleitung), Differenzierung, Proliferation, Migration, Effektorfunktion (Zytokinproduktion, Zytotoxizität, Suppression), Überleben, Gedächtnis, Quieszenz
 - Prolif: PHA vs. α -CD3 vs. AG, CD4 vs. CD8, Bezug zur Differenzierung?
- **Klinische Indikatorereignisse**

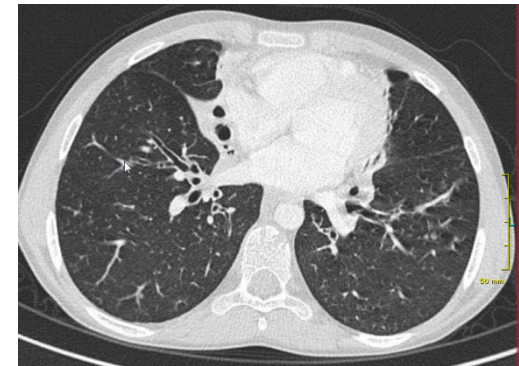
Ein 20-jähriger Patient mit Immundefekt

20 Jg. Patient

- 7 J.: 2 Pneumonien, chronischer Husten
- IgG 450 mg/dl, spezif. AK ↓, lympho 1.500

Diagnose: CVID, Beginn IVIG

- 10 J.: Bronchiectasen
- 15 J.: Vitiligo, chronischer Durchfall (norovirus)
- 19 J.: Marginalzonen- Lymphom



Immunologie: CD4: 214 CD8: 478, B: 28, NK: 116, PHA normal

0.4% naive CD4, reduziertes Repertoire, verminderte anti-CD3 Prolif.

Genetik: RAG1 p.Arg759Cys homozygot

Was wäre die optimale Studie?

Beste Behandlung für CID Patienten?

- 60 Patienten mit derselben RAG1 Mutation im gleichen Alter
 - Randomisiert SCT versus keine SCT, gleiche Konditionierung
 - 30 Jahre Langzeitstudie: Überleben, Lebensqualität
-
- Könnte eine hypomorphe RAG mit ähnlicher T-Zell Immunität ähnlich sein wie Artemis? Oder γc wie JAK3? Und vielleicht RAG wie γc ?
 - Könnte ein CoroninA-Defekt ähnlich sein – oder ein Ick (mit ähnlicher T Zell Immunität)? – oder ein nicht-diagnostizierter?

Die P-CID Studie

Einschlusskriterien

>1 und <=16 Jahre alt

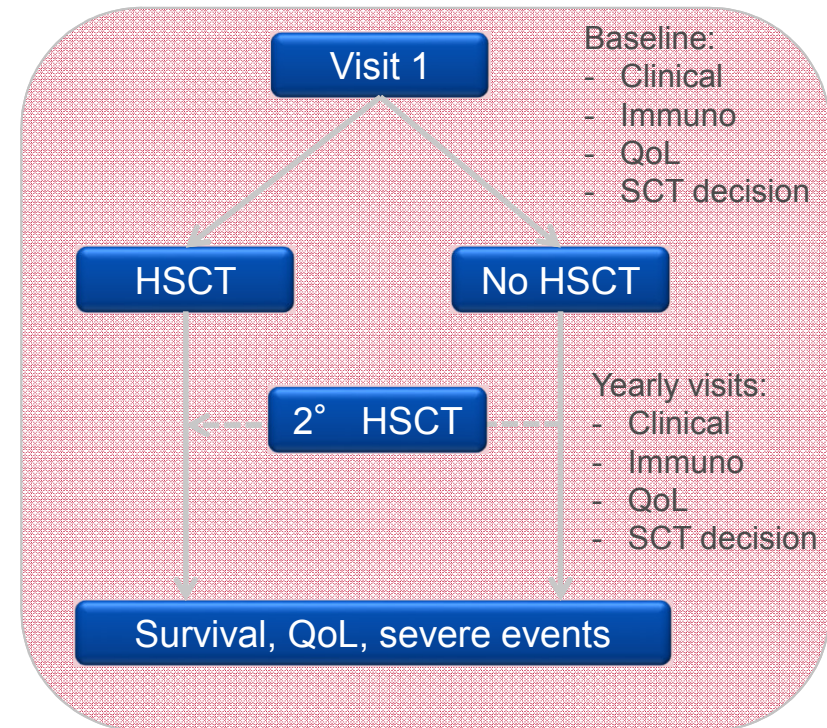
Laborhinweise auf T-Zelldefekt (2/4):

- Verminderte T-Zell Zahlen (CD4 o. CD8)
- Reduzierte naive T Zellen
- Reduzierte PHA oder anti-CD3
- Erhöhte γ/δ T Zellen

und Klinischer Hinweis auf T-Zelldefekt

- Schwere Infektion **oder**
- Schwere Immundysregulation **oder**
- Virus-induzierte Krebserkrankung

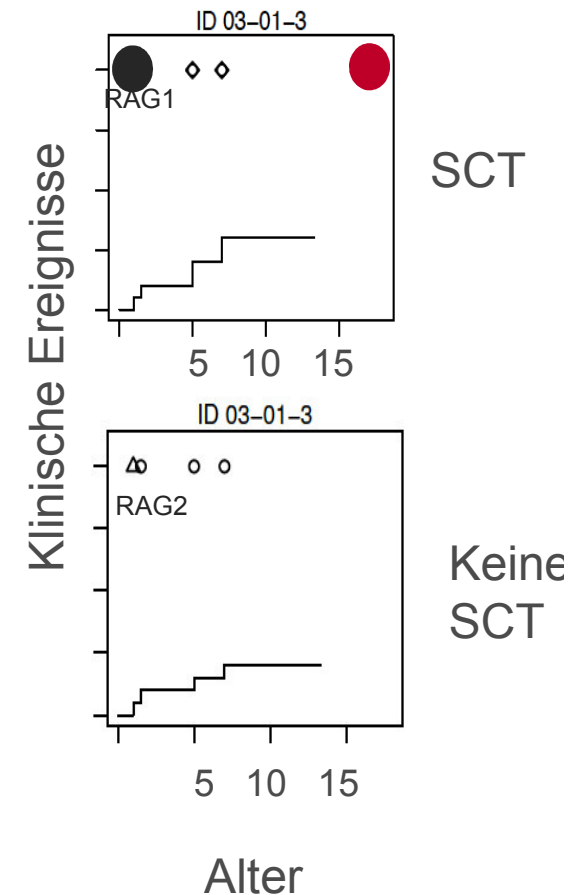
Ausschluss: SCID oder Omenn syndrom im 1. Lebensjahr; CD40L, WAS or AT



P-CID Endpunkte

Verlauf mit und ohne SCT

- Matched-pair Analyse von SCT vs. nicht SCT Patienten mit ähnlichem Alter und Schweregrad
- Variabilität in der HSCT Entscheidung
 - Center politics
 - Prophylaktische SCT (Familie, Genetik)
 - Keine SCT (Spender, Familienentscheidung, zu krank)
- 5-10 Jahres Überleben bei Patienten +/- SCT
- Entscheidend: parallele Beobachtung +/- SCT



P-CID Endpunkte

Prädiktoren für den Verlauf

- T Zell Parameter
- Genetische Diagnose
- Art und Zeitpunkt der klinischen Ereignisse

Morbidität, Mortalität, QoL

Anzahl der Ereignisse/Alter in J.

Beispiel (6jg. Patient)

• Invasive bakterielle Inf.	3	0.5	Morbiditäts mass: 1.5
• Viral/opportunistisch	1	0.16	
• Autoimmun Zytopenie	3	0.5	
• Andere Dysregulation	2	0.33	
• Chronische Lungenerkrankung	0	0	

Problem: keine Berücksichtigung akuter vs. chronischer Ereignisse

Studienziel: Morbiditätsmass → Risikoscore

P-CID Studie

Eine internationale Anstrengung



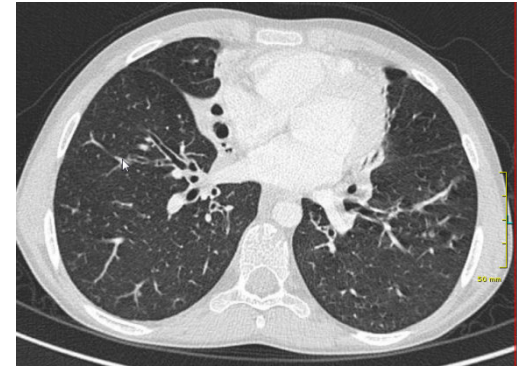
Carsten
Speckmann

Country	City	PI	Status
Germany	Freiburg	Ehl	recruiting
Germany	Berlin	von Bernuth	open
Germany	Bonn	Schönberger	open
Germany	Düsseldorf	Ghosh	recruiting
Germany	Frankfurt	Bader	recruiting
Germany	Krefeld	Niehues	recruiting
Germany	München	Albert	recruiting
Germany	Stuttgart	Bielack	recruiting
Germany	Tübingen	Handgretinger	recruiting
Germany	Ulm	Hönig	recruiting
Germany	Würzburg	Morbach	recruiting
Austria	Graz	Seidel	recruiting
Canada	Toronto	Roifman	ethics process
Czech Republic	Praha	Starý	recruiting
Denmark	Copenhagen	lfversen	ethics process
France	Paris	Fischer	recruiting
Israel	Beer-Sheva	Nahum	open
Israel	Jerusalem	Stepensky	recruiting
Israel	Tel-Aviv	Toren	ethics process
Italy	Firenze	Azzari	ethics process
Italy	Milano	Aiuti	recruiting
Italy	Palermo	Trizzino	ethics process
Italy	Roma	Cancrini	recruiting
Italy	Torino	Montin	recruiting
Kuwait	Safat	Al-Herz	recruiting
Poland	Warsaw	Wolska-Kusnierz	recruiting
Slovenia	Ljubljana	Avcin	recruiting
Spain	Barcelona	Palacin	recruiting
Spain	Madrid	Allende Martinez	recruiting
Spain	Sevilla	Neth	recruiting
Switzerland	Zürich	Reichenbach	open
The Netherlands	Leiden	Lankester	ethics process
United Kingdom	London	Worth	recruiting
United Kingdom	Newcastle	Hambleton	recruiting
United States	Saint Petersburg	Walter	ethics process

Ein 20-jähriger Patient mit Immundefekt

20 jg. Patient

- 7 J.: 2 Pneumonien, chronischer Husten
- IgG 450 mg/dl, spezif. AK ↓, lympho 1.500
- **0.4% naive CD4, Repertoire ↓, anti-CD3 ↓**
- 10 J.: Bronchiectasen
- 15 J.: Vitiligo, chronischer Durchfall (norovirus)
- 19 J.: Marginalzonen- Lymphom



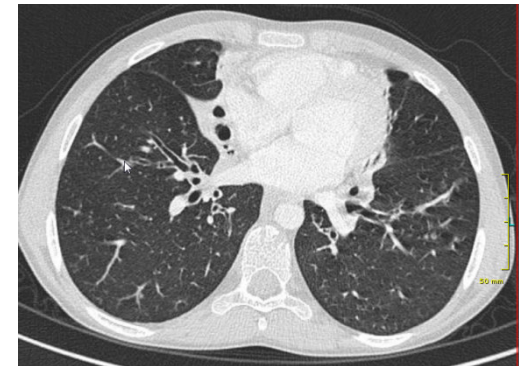
Immunologie: CD4: 214 CD8: 478, B: 28, NK: 116, PHA normal

Genetik: RAG1 p.Arg759Cys homozygot

Ein 20-jähriger Patient mit Immundefekt

20 jg. Patient

- 7 J.: 2 Pneumonien, chronischer Husten
- IgG 450 mg/dl, spezif. AK ↓, lympho 1.500
- **0.4% naive CD4, Repertoire ↓, anti-CD3 ↓**
- Diagnose: **CID**, start IVIG, **Evaluation für SZT**
- 10 J.: Bronchiectasen
- 15 J.: Vitiligo, chronischer Durchfall (norovirus)
- 19 J.: Marginalzonen- Lymphom



Immunologie: CD4: 214 CD8: 478, B: 28, NK: 116, PHA normal

Genetik: RAG1 p.Arg759Cys homozygot

P-CID: Bessere Definition des HSZT Zeitpunkts

Danksagung

Kombinierte Immundefekte

CCI Freiburg

Anselm Enders
Kerstin Felgentreff
Carsten Speckmann
Jan Rohr
Sebastian Bode
Christian Klemann
Maximilian Heeg
Brigitte Strahm
Thomas Vraetz

Sebastian Fuchs
Anne Rensing-Ehl

Klaus Schwarz (Ulm)
Ulrich Pannicke (Ulm)

Henrike Ritterbusch
Annette Uhlmann
Christine Winterhalter
Sam Doerken

P-CID Studienzentren

Hartmut Peter
Amos Etzioni
Hans Ochs



IEWP



Euro-CID



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Chaim Roifman
Scholar Award