

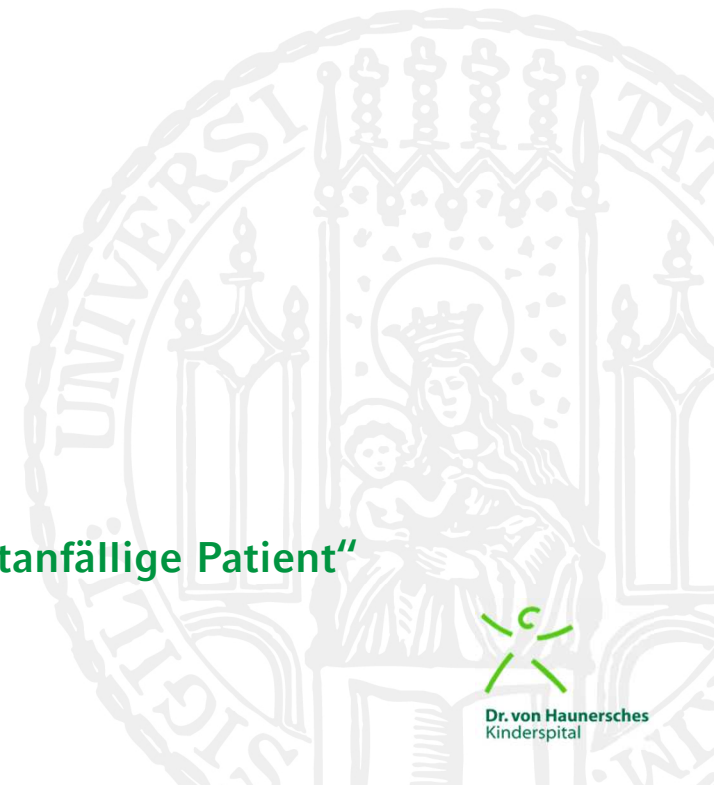


Differentialdiagnose: Infektanfälligkeit - Immundefekt

Florian Hoffmann

Kinderklinik und Kinderpoliklinik
mit Sozialpädiatrischem Zentrum
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

**dsai-Fortbildungsveranstaltung „Der infektanfällige Patient“
22.03.2014, München**

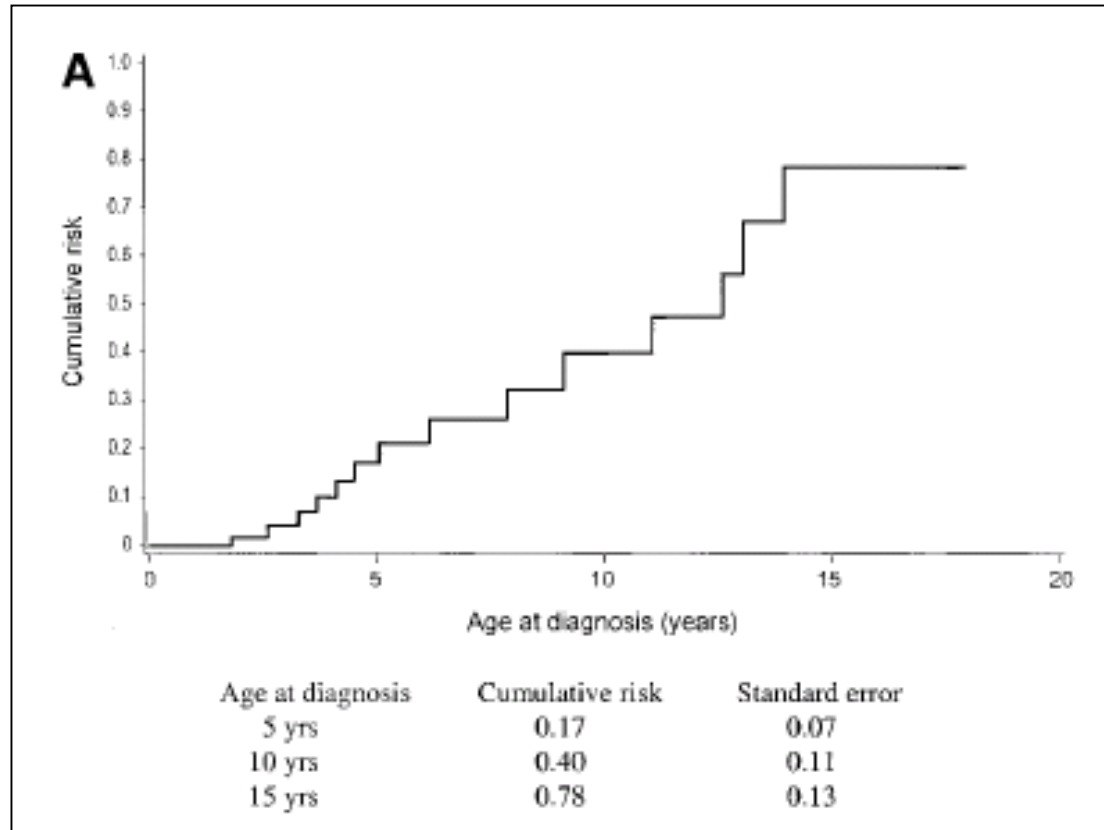


Dr. von Haunersches
Kinderspital

Alter (Jahre)	Respirat. Infekt./ Jahr	SD	Maximum
< 1	6,1	± 2,6	11,3
1 - 2	5,7	± 3,0	11,7
3 - 4	4,7	± 2,9	10,5
5 - 9	5,5	± 2,6	8,7
10 - 14	2,7	± 2,2	7,2

SD = Standardabweichung

Risiko Lungenschäden bei PID



Risiko CLD ~ Alter bei Diagnosestellung XLA



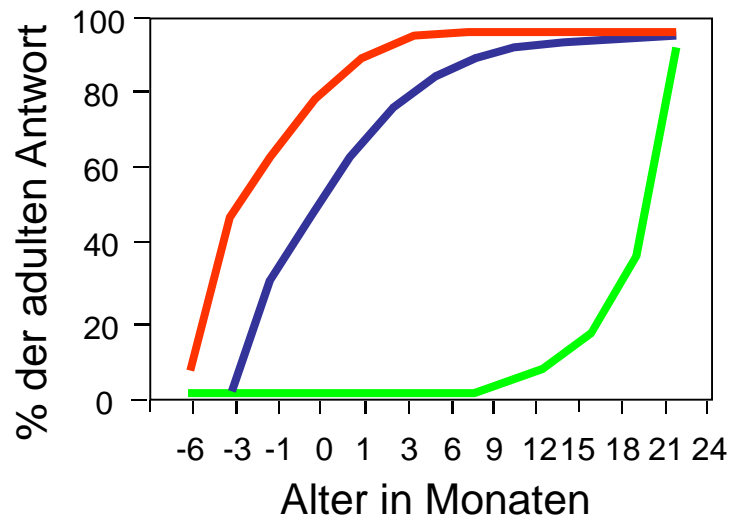
Physiologische Infektanfälligkeit

**Physiologische
Infektionsanfälligkeit
= häufig**

- Immunologische Unreife
- Physiologischer Immundefekt



Physiologische Polysaccharidantikörper- Bildungsschwäche



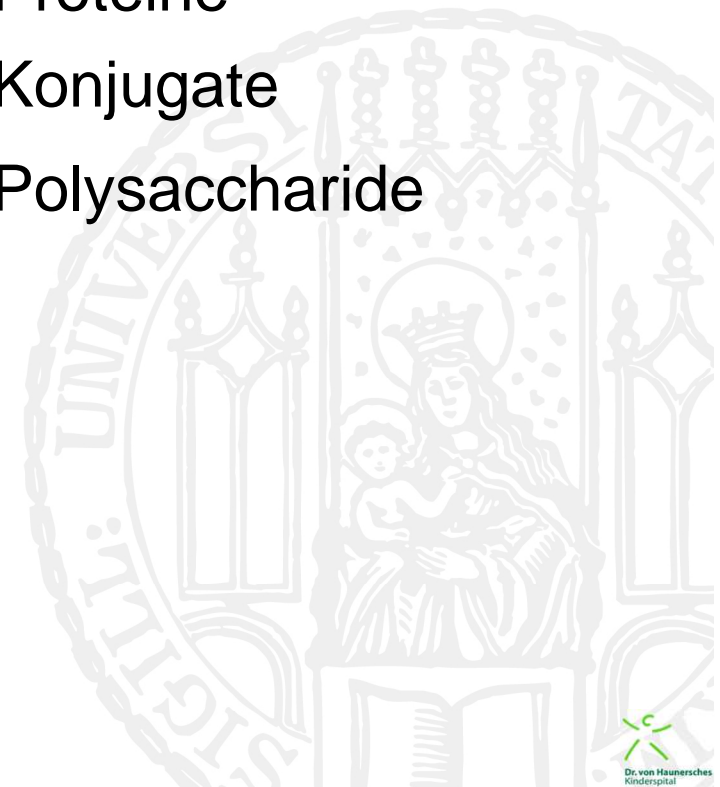
Proteine



Konjugate



Polysaccharide



Physiologische Infektionsanfälligkeit = häufig

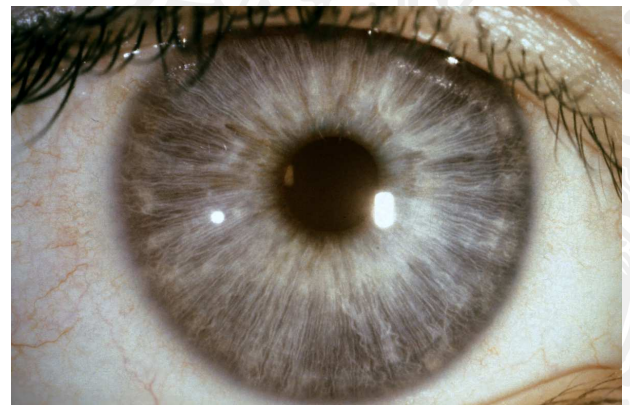
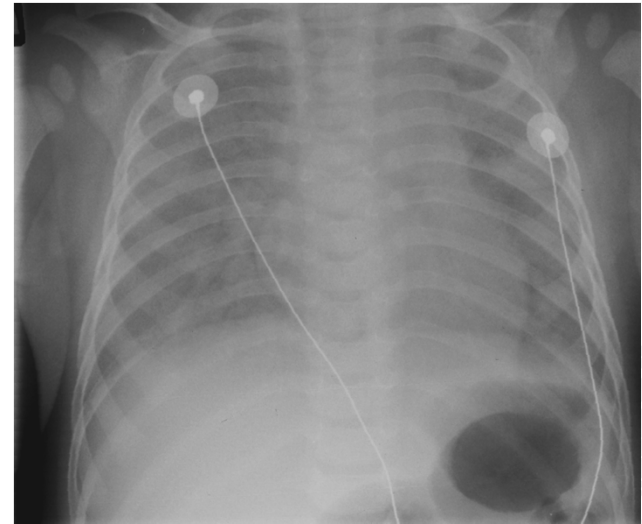
- Immunologische Unreife
- Physiologischer Immundefekt
- Erhöhte Infektionsexposition
- Kindergartenbesuch
- Geschwisterkinder
- Anatomische Besonderheiten
- Zigarettenrauch-Exposition
- Sozialstatus





KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Wann muss man an PID denken?



Wie häufig sind Immundefekte?

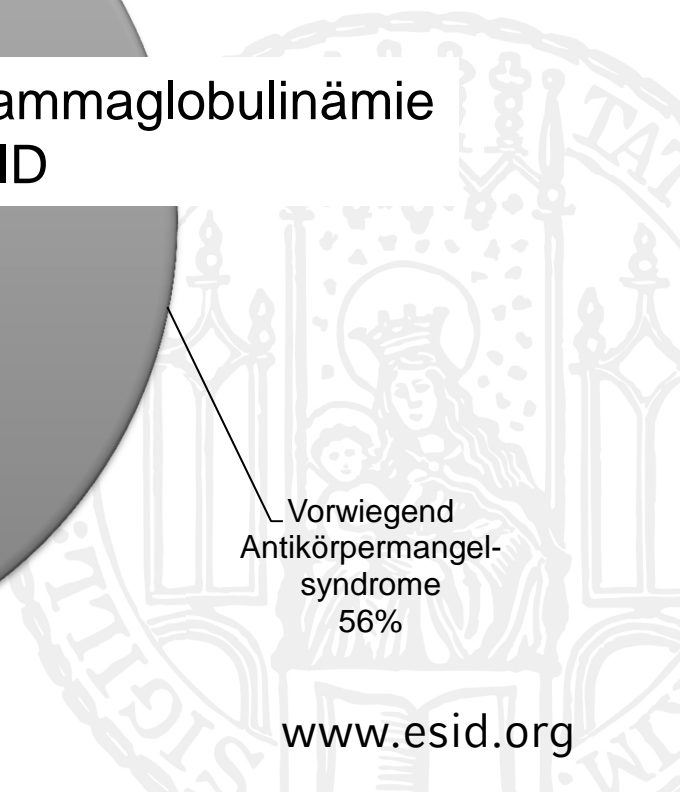
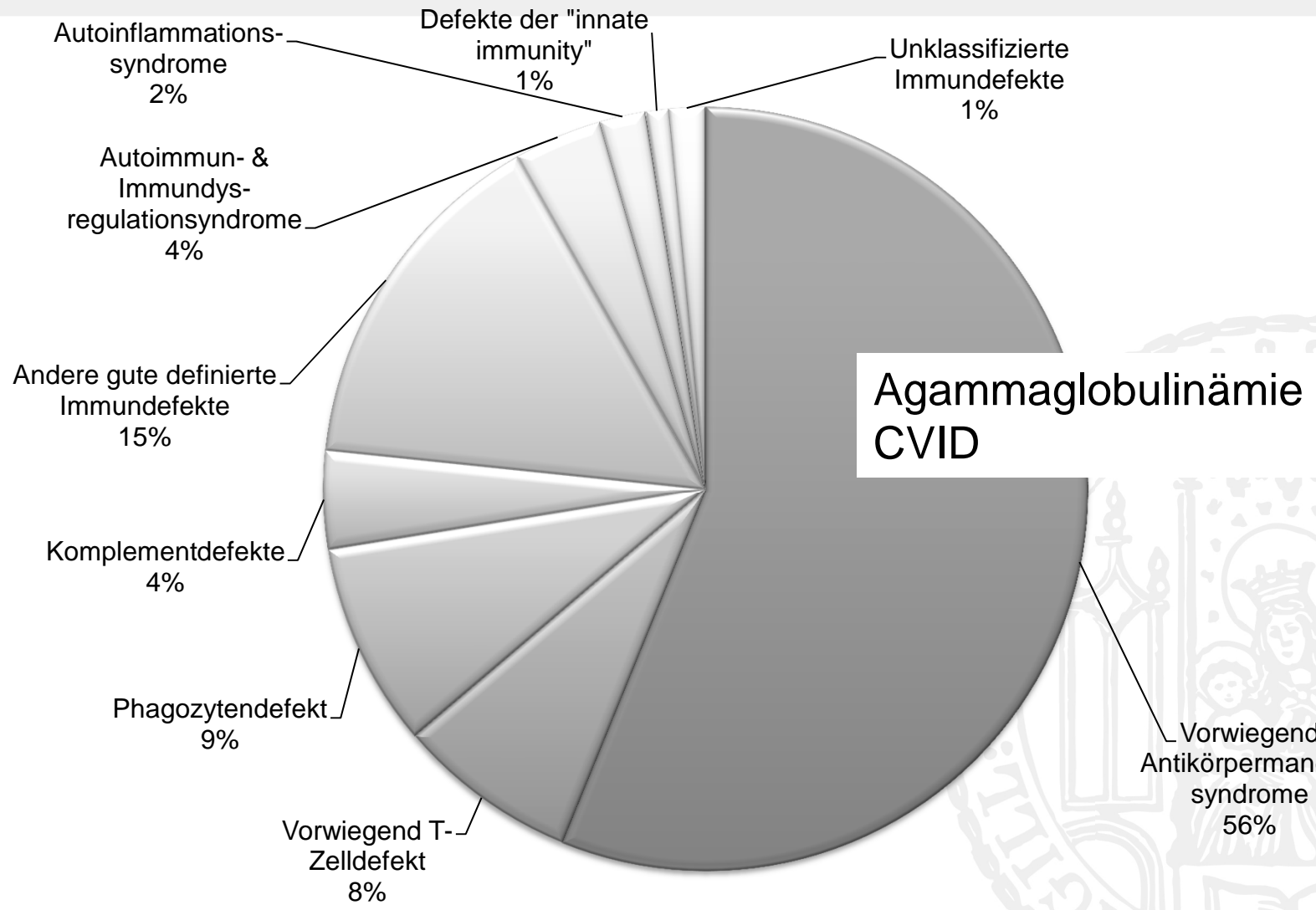
■ IgA-Mangel	1:500
■ IgG-Subklassen-Mangel	1:1.000
■ CVID	1:20.000
■ Schwerer kombinierter ID (SCID)	1:50.000 - 1:100.000
■ Agammaglobulinämie M. Bruton	1:200.000
■ Seltene Immundefekt-Syndrome	1:1.000.000

Gesamtprävalenz $\sim(1:2000) - 1:5000$

= ~ 16.000 PID-Patienten in BRD



ESID-Online-Datenbank 2012



Eigenschaft der Infektionen	Physiologische Infektanfälligkeit	Pathologische Infektanfälligkeit
Häufigkeit	Max. 8 Minor-Infektionen* pro Jahr bis zum Kleinkindesalter, danach seltener	= 8 Minor-Infektionen* pro Jahr bis zum Kleinkindesalter und darüber hinaus
Schweregrad	leicht, Minor-Infektionen*	eher schwer, Major-Infektionen**
Verlauf	akut	chronisch, rezidivierend
Residuen	nein	ja
Rezidiv mit demselben Erreger	nein	ja
Opportunistische Infektion	nein	ja

Symptome bei V. a. Immundefekt

TABLE 1. Scores of diagnoses and conditions assessed from the clinical record

Diagnosis or condition	Score	Diagnosis or condition	Score
Pneumonia, organism unknown	3	Malabsorption	2
Bacterial pneumonia	3	Giardiasis	2
Septicemia	3	Autoimmune hemolytic anemia	2
Empyema	3	Chronic sinusitis ^a	1
Bronchiectasis	3	Chronic bronchitis ^a	1
Osteomyelitis	3	Chronic otitis media	1
Other abscess	3	Chronic diarrhea ^a	1
Aseptic meningitis	3	Acute bronchitis	1
Splenic abscess	3	Acute sinusitis	1
Chronic mastoiditis ^a	3	Fever of unknown origin	1
Bacterial meningitis	3	Cutaneous candidiasis ^a	1
Liver abscess	3	Suppurative otitis media	1
Lung abscess	3	Failure to thrive	1
Lymphopenia	2	Thrush	1
Cellulitis	2	Lymphadenitis	1
Neutropenia	2	Gastroenteritis	1
Splenomegaly	2	Mycosis	1
Lymphadenopathy	2	Acute otitis media	1
Immune thrombocytopenia	2	Abnormal weight loss	1

^a Diagnoses counted as chronic conditions counted only once in a 12-month period.

Inzidenz Symptome

Condition	Actual no. of conditions in 5 yr for:		Comparison of person yr (<i>P</i> value) ^b
	Patients with immuno- deficiency (<i>n</i> = 113)	Patients without immuno- deficiency (<i>n</i> = 124)	
Chronic sinusitis ^a	162	59	0.001 ^b
Chronic bronchitis ^a	93	60	0.002 ^b
Chronic otitis media ^a	81	39	0.001 ^b
Pneumonia	60	89	0.068
Chronic diarrhea ^a	43	16	0.001 ^b
Acute sinusitis	22	36	0.157
Bacterial pneumonia	23	40	0.087
Lymphopenia	17	5	0.011 ^b
Cutaneous candidiasis	12	6	0.179
Neutropenia	12	3	0.027
Splenomegaly	10	1	0.011 ^b
Immune thrombocytopenia	6	1	0.027 ^b
Suppurative otitis media	6	21	0.012 ^b
Acute otitis media	6	43	0.001 ^b
Abnormal weight loss	5	13	0.137

^a Counted only once in a year's time.

^b Significant differences between both groups of patients by categorization of each condition as person years.

(Yarmohammadi et al. 2006)

PID-Diagnosen

Diagnosis	No. of patients	Median age (yr)	Age or age range (yr)	Score range
Common variable immune deficiency	38	40	2-65	0-25
IgG1 or IgG2 subclass deficiency	14	43	3-64	2-21
Selective IgA deficiency	12	46	10-64	1-29
Lymphopenia ^b	9	59	3-85	2-30
Mucocutaneous candidiasis	6	15.5	1-39	4-15
Neutropenia (autoimmune, cyclic and idiopathic) ^c	6	2	1-3	5-12
Transient hypogammaglobulinemia of infancy	3	2	1-2	1-7
Chronic granulomatous disease	3	2	1-20	5-9
T and B combined defect ^d	2	6.5	5-8	4-30
IgA deficiency and IgG2 subclass deficiency	2	10	9-11	2-13
IgA and IgG deficiency	2	27.4	20-35	4-6
IgA deficiency and lymphopenia	2	44	28-60	3-8
DiGeorge anomaly	2	7.5	1-14	0-6
Antibody deficiency, normal immune globulins	2	53.5	44-63	5-7
Hyper IgE syndrome	2	4.5	4-5	4-9
Complement deficiency ^e	2	22	2-42	12-19
Lymphopenia and IgG2 deficiency	1		30	11
Leukocyte adhesion deficiency type 2	1		1	13
Common variable immune deficiency and neutropenia	1		41	10
Combined immune defect with multiple intestinal atresias (17)	1		1	3
Hyper IgM syndrome	1		4	14
Familial lymphohistiocytosis	1		2	6

Humoral ID 69% → Identifikation durch immunologische Basisdiagnostik

(Yarmohammadi et al. 2006)



Pathologische Infektanfälligkeit ELVIS



- **Erreger:** opportunistische Erreger, z.B. *Pneumocystis jiruveci*, Candidasepsis, Darminfektion mit Cryptosporidien, disseminierte Infektion mit atypischen Mykobakterien.
Rezidivierende Infektionen mit Pneumokokken, HSV
- **Lokalisation:** polytop – systemische Abwehrschwäche
Atypische Lokalisation- Hirnabszess durch *Aspergillus spp.* oder Leberabszess durch *S. aureus*
- **Verlauf:** protrahiert, ungenügendes Ansprechen auf antibiotische Therapie. Infektionskomplikationen durch abgeschwächte Erreger, z.B. nach BCG-Impfung



Pathologische Infektanfälligkeit ELVIS

- **Intensität:** Major-Infektionen (Pneumonie, Sepsis, Osteomyelitis, Meningitis, invasive Abszesse), Minor- Infektionen (Otitis media, Sinusitis, Bronchitis, oberflächliche Hautabszesse)
- **Summe:** Zahl der Infektionen (oft Diskrepanz zwischen subjektiver Wahrnehmung und objektiver Dokumentation)

Pathologische Infektanfälligkeit, charakterisiert durch Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe (ELVIS), ist ein Leitsymptom für primäre Immundefekte



Trotz fehlender Infektanfälligkeit kann ein primärer Immundefekt vorliegen

- **Granulome:** nicht nekrotisierende, kleinherdige, epitheloidzellige Granulome in Lunge, lymphatischem Gewebe, im Darm und in der Haut
- **Autoimmunität:** Autoimmunzytopenien, rheumatoide Arthritis, Vaskulitis, Glomerulonephritis, Hepatitis, Zöliakie, Alopezie, Diabetes mellitus
- **Rezidivierendes Fieber:** ohne Fokus (PFAPA), zyklische Neutropenie, familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHL)
- **Ekzeme bis zur Erythrodermie** (Omenn-Syndrom, WAS, IPEX, HIES)
- **Lymphoproliferation:** Milz, Leber, LK
- **Chronische Darmentzündung** insbesondere mit frühem Beginn

Geschwächte Abwehr? 12 Zeichen für Immundefekte

erhöhte Infektanfälligkeit



Mehr als 2 Lungenentzündungen pro Jahr



Mehr als 2 schwere Nasennebenhöhlen-Entzündungen im Jahr



Mehr als 8 Mittelohrinfektionen in einem Jahr



Hirnhautentzündungen oder schwere Infektionen

ungewöhnliche Erkrankungen



Dauerhafter Pilzbelag im Mund oder anderswo nach dem 1. Lebensjahr



Erkrankungen durch normalerweise ungefährliche Bakterien (atypische Mycobakterien)



Unklare chronische Rötungen bei Säuglingen an Händen und Füßen (Graft-vs.-Host-Disease)



Wiederkehrende tiefe Haut- oder Organabszesse

sonstige Hinweise



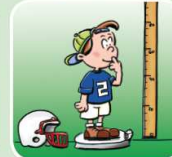
Mehr als 2 Monate Antibiotikatherapie gegen sichere Infektionen ohne Effekt



Anamnese: Primärer Immundefekt in der Familie



Komplikationen durch Lebendimpfungen (Polio, Tuberkulose*, Masern, Varizellen)



Untergewicht trotz angemessener Ernährung

* in Deutschland nicht mehr empfohlen

Achten Sie auf Immundefekte!

Weitere Informationen finden Sie unter www.dsai.de (Deutsche Selbsthilfe angeborene Immundefekte). Bitte fragen Sie auch Ihren Arzt nach der Patientenbroschüre „Stärken Sie Ihre Infektabwehr – Wissenswertes über Immunglobuline“ von CSL Behring.





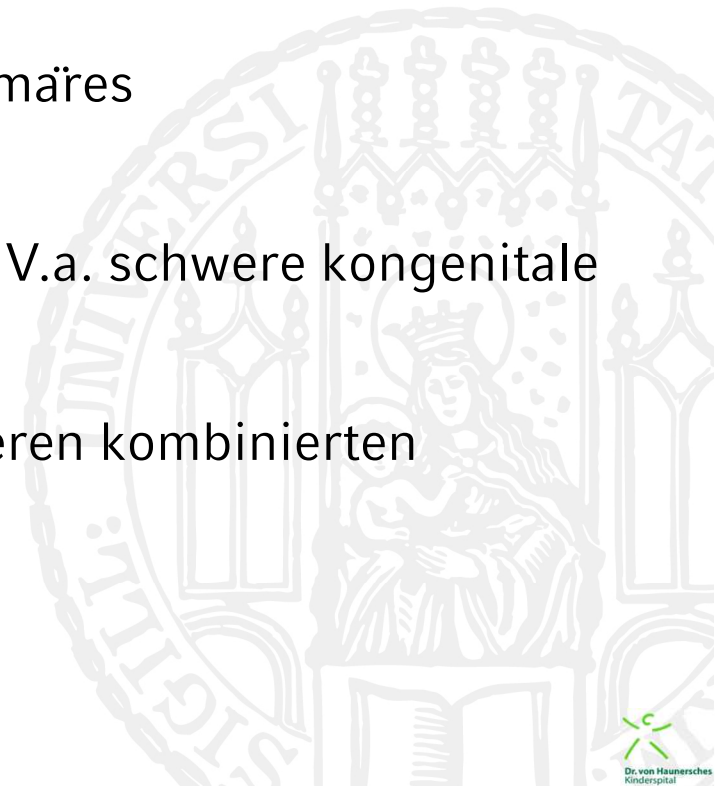
Warnzeichen für primäre Immundefekte

1.	Pathologische Infektanfälligkeit: ELVIS Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe
2.	Immundysregulation: GARFIELD Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung
3.	Gedeihstörung
4.	Auffällige Familienanamnese (z.B. Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektanfälligkeit)
5.	Labor: Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie



Immunologischer Notfall

- Erythrodermie in den ersten Lebenswochen (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- schwere Lymphopenie im 1. Lebensjahr (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- persistierendes Fieber und Zytopenie (V.a. primäres Hämophagozytosesyndrom)
- schwere Neutropenie im Kindesalter ($<500/\mu\text{l}$, V.a. schwere kongenitale Neutropenie)
- schwere Hypogammaglobulinämie (V.a. schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie)



Nicht-immunologische Diagnostik

- Rö-Thorax → Narben, Bronchiektasien, Fehlbildungen
- Schweißtest → CF
- IgE, Prick, RAST → Asthma bronchiale
- α 1-Antitrypsin → α 1-Antitrypsinmangel
- HNO → Adenoide
- Röntgen-Breischluck → Fistel, GÖR
- Bürstensaumbiopsie → Karthagener-Syndrom
- CT-Thorax → Bronchiale Fehlbildung, Bronchiektasien
- Bronchoskopie → Fremdkörper, Fehlbildung, Aspiration
- Infektionsscreening → HIV, EBV, Tbc.
- Blutbild, LDH, HS → Onkologische Erkrankung
- Period. Fiebersynd. → Genetik



Labor	Befund	Mögliche Diagnosen	Preis in €
Stufe 1			
BB + Diff.	Lymphopenie Thrombopenie Neutropenie Howell-Jolly-Körp.	SCID, komplettes DiGeorge-Sy. Wiskott-Aldrich-Syndrom, CVID Kostmann-Syndrom, zykl. Neutropenie funkt. Asplenie	1 €
IgG, IgA, IgM	IgG↓↓, IgA↓, IgM↓ IgG↓ + IgA o. IgM↓ IgG↓ + IgM↑↑	Agammaglobulinämie CVID Hyper-IgM-Syndrom	je 1 €

→ Trefferquote ca. 60-70%



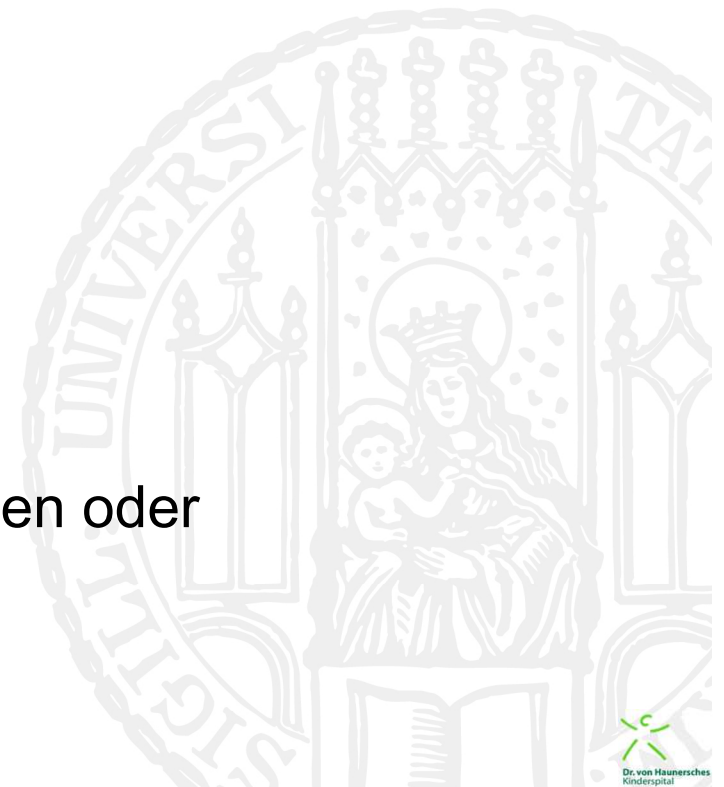
Labor	Befund	Mögliche Diagnosen	Preis in €
Stufe 1			
BB + Diff.	Lymphopenie Thrombopenie Neutropenie Howell-Jolly-Körp.	SCID, komplettes DiGeorge-Sy. Wiskott-Aldrich-Syndrom, CVID Kostmann-Syndrom, zykl. Neutropenie funkt. Asplenie	1 €
IgG, IgA, IgM	IgG↓↓, IgA↓, IgM↓ IgG↓ + IgA o. IgM↓ IgG↓ + IgM↑↑	Agammaglobulinämie CVID Hyper-IgM-Syndrom	je 1 €
Stufe 2			
IgE	IgE↑	Hyper-IgE-Syndrom	9 €
IgG-Subklassen	IgG1-IgG4↓	IgG-Subklassenmangel	
Impf-AK	↓↓	Selektiver Antikörper-Defekt	je 15 €
CH50	CH50↓	Komplementdefekt	35 €
Eiweiß/Albumin i. S.	↓↓	Enterales Eiweißverlustsyndrom	1 €
Isohämagglutinine	↓↓ o. nicht nachweisbar	Agammaglobulinämie, CVID, ...	10 €
U-Stix	Proteinurie	Renales Eiweißverlustsyndrom	1 €

- Nicht indiziert bei:

- Alter < 3 Jahre
- Reduziertem Gesamt-IgG

- Nur indiziert bei:

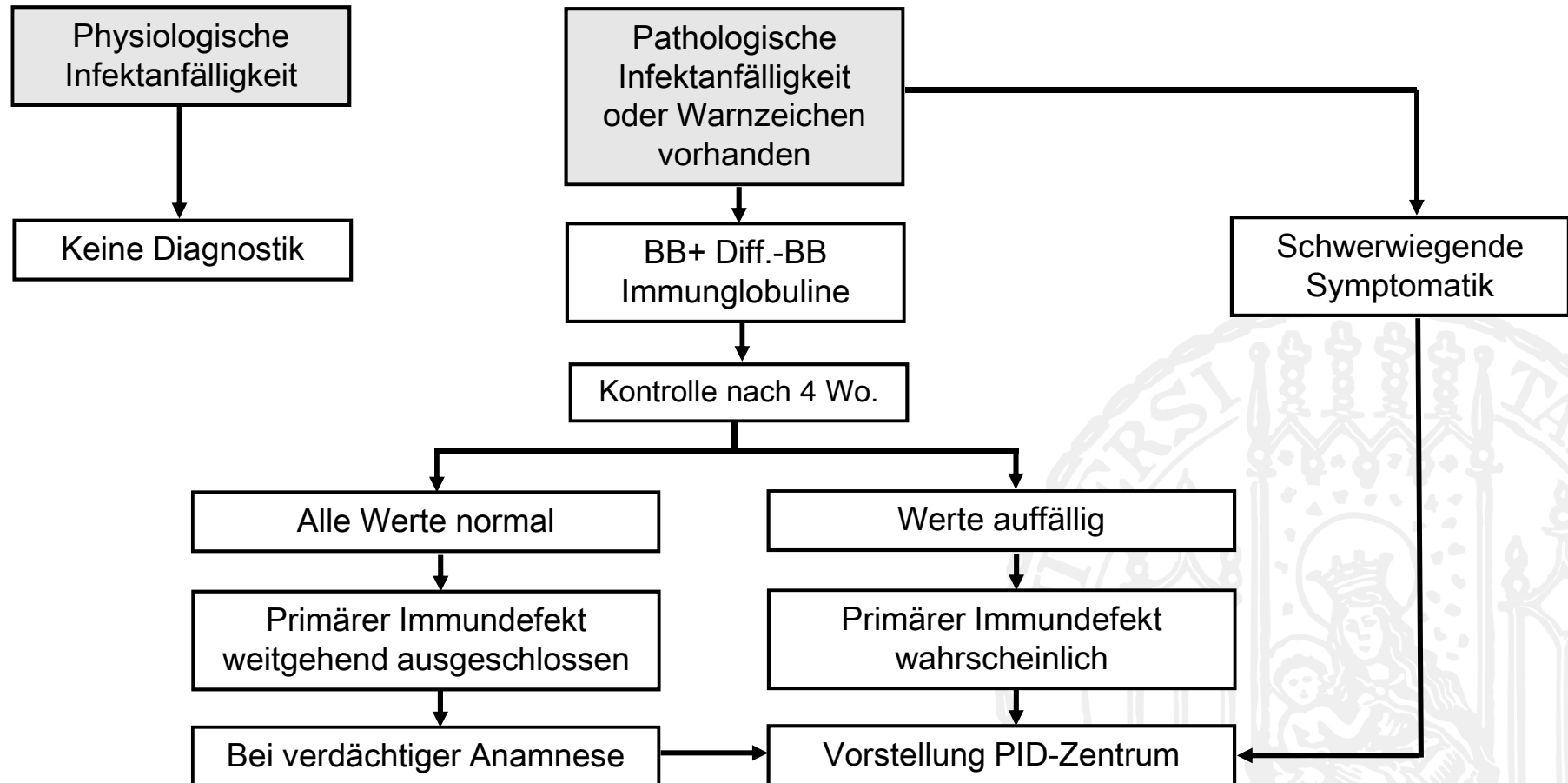
- Normalem Gesamt-IgG
- Rezidivierende bakterielle Infektionen oder
- Candidainfektionen



Abwehr	Basisdiagnostik	Weiterführende Diagnostik
Phagozyten	Granulozytenzahl	Granulozytenfunktion (NBT-Test, DHR-Test)
B-Zellen	Immunglobuline IgG-Subklassen Impfantikörper	B-Zellzahl (CD 19, CD 20) B-Zellfunktion (PWM-Stimulation) Sekretorisches IgA
T-Zellen	Lymphozytenzahl	T-Zell Subpopulationen T-Lymphozytenfunktion (Mitogen-Stimulation, Antigen-Stimulation) Zytokine
Komplement	CH50	AP 50, Einzelkomponenten

➔ Molekulargenetische Diagnostik

Algorithmus zum Vorgehen bei Infektanfälligkeit





Zusammenfassung

- Klinische Abgrenzung physiologische versus pathologische Infektanfälligkeit häufig schwierig
- Diagnoseverzögerung in Deutschland durchschnittlich 8 Jahre
- Sensibilisierung für PID-Warnzeichen
- Frühzeitige Diagnosestellung bestimmt weiteren Verlauf
- Bei Verdacht auf PID hartnäckig dranbleiben
- Rationelle Basisdiagnostik anstreben
- BB, Diff-BB, IgG, IgA + IgM → ~60-70% Trefferquote
- Altersabhängige Normwerte berücksichtigen
- Frühzeitige Kontaktaufnahme mit Spezialzentrum
→ AG Pädiatrische Immunologie unter www.kinderimmunologie.de



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



**Immundefekt-Ambulanz
LMU München
Tel.: 089-5160-3931**

