



UNIVERSITÄTS**medizin.**

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Immunologie und Rheumatologie

MAINZ

Was bedeutet Infektanfälligkeit?

M. Kirchner

dsai-Fortbildung

11.10.2014

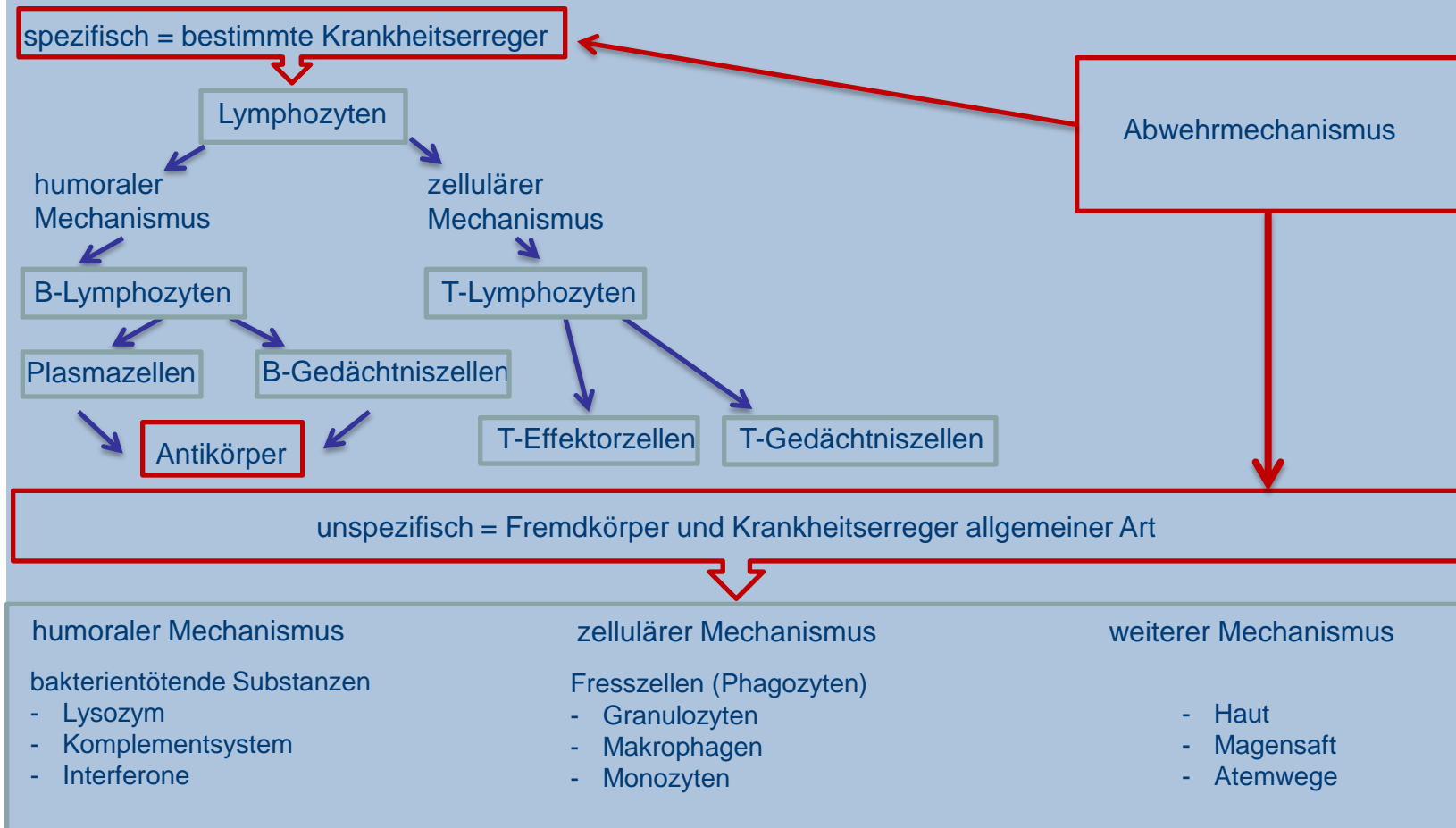
Funktion des Immunsystems

Unspezifische und spezifische
Abwehrmechanismen
schützen den Organismus vor

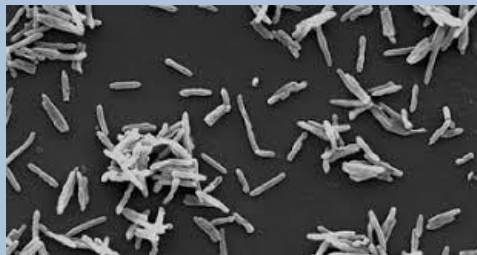
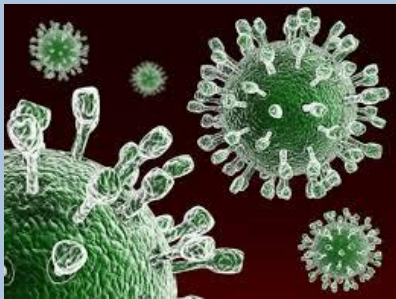
- Bakterien
- Viren
- Pilzen
- Protozoen



Abwehrmechanismen des Immunsystems



Ausbildung der „Immunität“ im Kindesalter



Definition Infektanfälligkeit: physiologisch vs. pathologisch

Eigenschaft der Infektionen	Physiologische Infektanfälligkeit	Pathologische Infektanfälligkeit
Häufigkeit	Maximal 8 Minor-Infektionen/Jahr bis zum Kleinkindesalter, danach seltener	≥ 8 Minor-Infektionen/Jahr bis zum Kleinkindesalter und darüber hinaus
Schweregrad	leicht, Minor-Infektionen	teilweise schwer, Major-Infektionen
Verlauf	akut	chronisch, rezidivierend
Residuen	nein	ja
Rezidiv mit demselben Erreger	nein	ja
Opportunistische Infektion	nein	ja

Was tun bei „Infektanfälligkeit“?



Physiologische
Infektanfälligkeit?



Keine Diagnostik

Pathologische
Infektanfälligkeit?



Stufen-Diagnostik

Ursachen für Infektanfälligkeit

Häufig	Selten
Hyperreagibles Bronchialsystem	Kardiale/pulmonale Fehlbildungen
	(Fremdkörper-) Aspiration
Allergien	Gastro-ösophagealer Reflux
	Bronchiektasen
„Immundefizienzen“	Zilienfunktionsstörungen
	Zystische Fibrose
	Alpha-1-Antitrypsinmangel

Ursachen für Immundefekte

Häufig – sekundäre Defizienzen	Selten – primäre Defizienzen
Viruserkrankungen (Adeno, EBV, Varizellen, Influenza, HIV)	Komplementdefekte
Immunsuppressive Therapie	Defekte der Granulozyten(-funktion)
Mangelernährung	Toll-like Rezeptor - Defekte
System-/Autoimmunerkrankungen	B-Lymphozyten
	T-Lymphozyten

Wie häufig sind Immundefekte?

Immundefekt	Prävalenz laut Lehrbuch
Selektiver IgA-Mangel	ca. 1:500
CVID	ca. 1:20.000 – 1:60.000
IgG-Subklassenmangel	ca. 1:10.000
Agammaglobulinämie	ca. 1:100.000
SCID	ca. 1:50.000 – 1:100.000

In der deutschen Bevölkerung: Prävalenz von etwa 1:2000

Wie häufig sind Immundefekte?

Immundefekt	Fälle seit 2005* Kinderimmunologie Mainz
XLA	12
CVID	7
Ig-Subklassenmangel	3
Zyklische Neutropenie	3
Septische Granulomatose	3
SCID	5
T-Zelldefekt	7
Di George (CATCH 22)	7
Ataxia teleangiectasia	3

*Diagnostiziert: Immunologisches Labor, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz

Immundefekte: 12 anamnestic Warnzeichen

	1 <i>Auftreten von Immundefekten in der Familie</i>
	2 <i>Acht oder mehr eitrige Mittelohrentzündungen pro Jahr</i>
	3 <i>Zwei oder mehr schwere Nasennebenhöhlenentzündungen pro Jahr</i>
	4 <i>Zwei oder mehr Lungenentzündungen innerhalb eines Jahres</i>
	5 <i>Antibiotika-Therapie über zwei oder mehr Monate ohne Effekt</i>
	6 <i>Impfkomplikationen bei Schluckimpfung gegen Kinderlähmung oder Neugeborenen-Impfung gegen Tuberkulose</i>

	7 <i>Gedeihstörung im Säuglingsalter, mit und ohne chronische Durchfälle</i>
	8 <i>Eiteransammlung tief unter der Haut oder in inneren Organen</i>
	9 <i>Zwei oder mehr Infektionen der inneren Organe pro Jahr (u. a. Hirnhautentzündung, Knochenmarkentzündung, Blutvergiftung)</i>
	10 <i>Hartnäckige Pilzinfektionen (Candida) an Haut und Schleimhaut (besonders auf der Mundschleimhaut) nach dem 1. Lebensjahr</i>
	11 <i>Bei kleinen Säuglingen: Unklare chronische Rötung am ganzen Körper, insbesondere an Handflächen und Fußsohlen (Graft-vs.-Host-Reaktion)</i>
	12 <i>Wiederkehrende, ausgedehnte Infektionen des Organismus mit sog. „atypischen Mykobakterien“</i>

„ELVIS“ = Akronym für pathologische Infektanfälligkeit

- **E**rreger
- **L**okalisation
- **V**erlauf
- **I**ntensität
- **S**umme der Infektionen



„ELVIS“ = Akronym für pathologische Infektanfälligkeit

Erreger

- a. opportunistisch (*Pneumocystis jirovecii*, Candida-Sepsis, Cryptosporidien /Mikrosporidien, disseminierte Infektion durch atypische Mykobakterien)
- b. Rezidivierende schwere Infektionen („gewöhnliche“ Erreger: Pneumokokken, HSV)
- c. Rezidivierende Infektionen (mikrobiologisch verwandte Erreger: bekapselte Bakterien)

Lokalisation

- a. polytop
- b. atypisch (Hirnabszess durch *Aspergillus spp.*, Leberabszess durch *S. aureus*)

Verlauf

- a. protrahiert
- b. unzureichendes Ansprechen auf antibiotische Therapie
- c. Infektionskomplikationen durch abgeschwächte Erreger (z.B. BCG-Infektion)

Intensität

- a. „Major-Infektionen“ (Pneumonie, Meningitis, Sepsis, Osteomyelitis, invasive Abszesse)
- b. „Minor-Infektionen“ (Otitis media, Sinusitis, Bronchitis, oberflächliche Hautabszesse)

Summe

Anzahl der Infektionen pro Jahr

„GARFIELD“ = Akronym für Störung der Immunregulation

- **G**ranulome
- **A**utoimmunität
- **R**ezidivierendes **F**ieber
- **E**kzematöse Hauterkrankungen
- **L**ymphoproliferation
- **D**armentzündung



„GARFIELD“ = Akronym für Störung der Immunregulation

Granulome:

Nicht-nekrotisierende, kleinherdige, epitheloidzellige („sarcoid-like lesions“)

Autoimmunität:

Autoimmunzytopenien (vermittelt über Autoantikörper oder durch T-Zellen)

Rezidivierendes **F**ieber:

ohne infektiologischen Fokus

Ekzematöse **H**auterkrankungen:

Ekzeme bis hin zur Erythrodermie

Lymphoproliferation:

pathologische Vergrößerung von Milz, Leber, Lymphknoten

Darmentzündung:

chronisch, früh beginnende Colitis, therapieresistenter Verlauf

Weitere Leitsymptome für primäre Immundefekte

- **Maligne Erkrankungen**, insbesondere Lymphome (primäre Immundefekte mit Chromosomenbrüchigkeit)
- **Syndromale Aspekte** (Dysmorphien, Albinismus, Kleinwuchs, Mikrozephalie, ektodermale Dysplasie)
- **Nabelschnur**: verspäteter Abfall (>21 Tage), Omphalitis



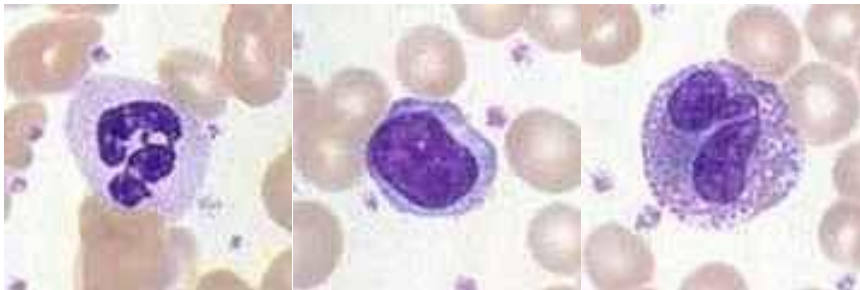
Signifikante Warnzeichen für Immundefekte

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



Basisdiagnostik bei V.a. primären Immundefekt

Blutbild mit Differenzierung
(Beurteilung der Absolutzahlen)
unter Berücksichtigung
altersabhängiger Normwerte!

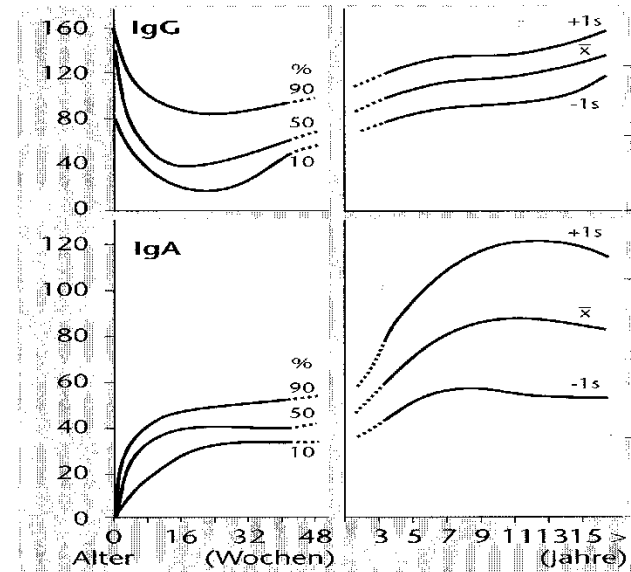


Neutrophile

Lymphozyten

Eosinophile

Bestimmung der Immunglobuline
IgG, IgA, IgM und IgE
unter Berücksichtigung
altersabhängiger Normwerte!



Auffällige Laborbefunde

- Leukopenie oder Leukozytose
- **Lymphopenie!**
- Neutropenie oder Neutrophilie
- Thrombozytopenie
- Eosinophilie
- Erniedrigte Immunglobulinspiegel

Weiterführende Diagnostik (Screening)

- IgG₁₋₄ -Subklassen (ab dem 2. Lebensjahr)
- Blutgruppen-Isoagglutinine (IgM)
- Untersuchung und Interpretation des Impfantikörperprofils unter gezieltem Einsatz von Booster-Impfungen

Die Planung, Durchführung und Bewertung aller weiterführenden Diagnostik sollte in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt erfolgen!

Weiterführende Diagnostik (Speziallabor)

- Lymphozytenphänotypisierung
- T-Zellfunktionstests
- Granulozytenfunktionstests
- Molekulargenetik

Fallbeispiel 1: H.S.

Drei Wochen nach einer **Varizelleninfektion** erkrankte ein ungeimpftes weibliches Kleinkind mit **Anämie, rezidivierenden Fieberschüben** und einem ausgedehnten **Lymphom** rechts zervikal.

Chirurgische Entfernung des Lymphknotens.

Histologische Diagnose: atypische Mykobakteriose

Modifizierte „neck dissection“ 2 Monate später:

Entfernung weiterer befallener Lymphknoten.

→ Heilung

Diagnose: **sekundärer Immundefekt nach Virusinfektion**

Fallbeispiel 2: Patientin Z.L.

Anamnese:

- 4-jähriges Mädchen mit rezidivierenden Fieberschüben, Lymphadenopathie
- Rez. Pneumonien
- Aphthöse Läsionen der Mundschleimhaut
- ausgeprägter Abgeschlagenheit in den Infektphasen

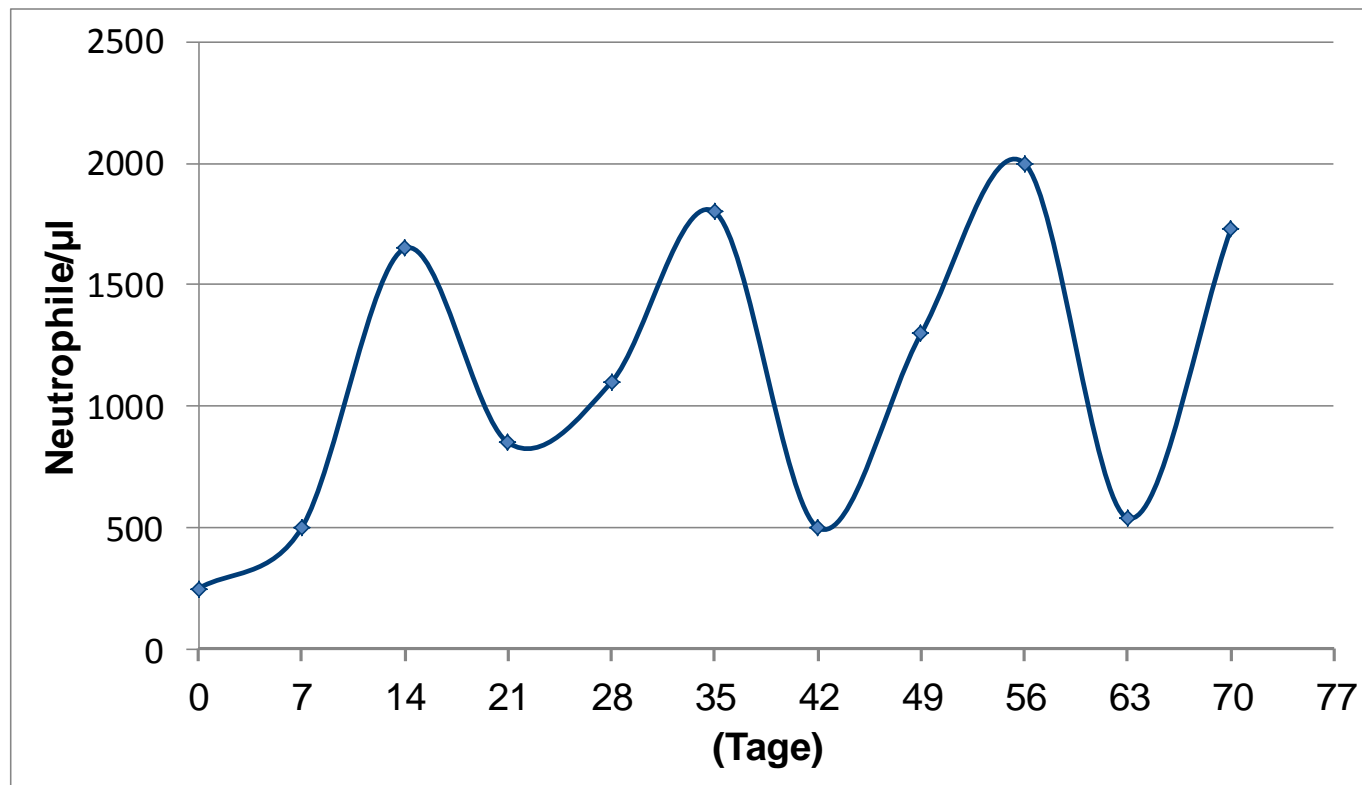
Basislabor:

Absolute Neutropenie ($<500/\mu\text{l}$)

Immunglobuline opB

Fallbeispiel 2: Diagnose zyklische Neutropenie

Bei absoluter ($<500/\mu\text{l}$) oder relativer ($1500/\mu\text{l}$) Neutropenie ist eine Wiederholung des Blutbildes über den Zeitraum von 6 Wochen 2x wöchentlich indiziert!



Weitere Diagnostik und Prophylaxe

Differenzierung von:

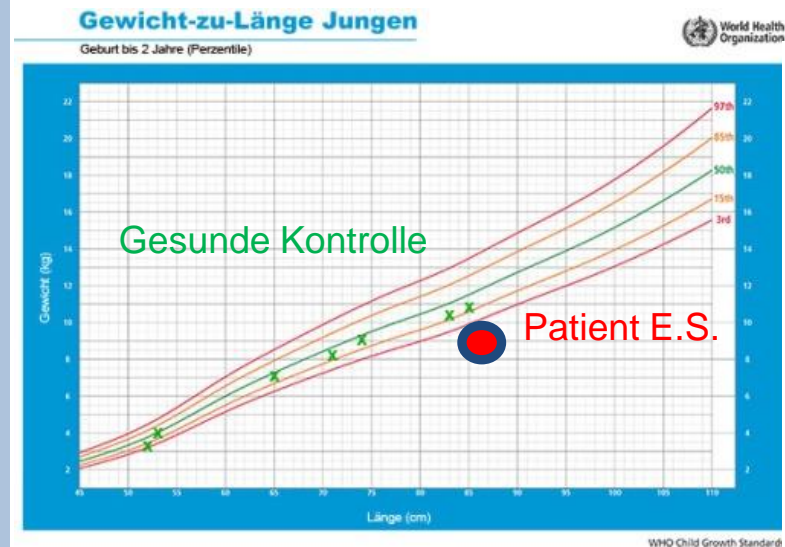
- Ausreifungsstörungen (KMP)
- Peripherer Verbrauch (Anti-Granulozyten-Ak)

Therapie:

- G-CSF
- Gegebenenfalls antibakterielle Prophylaxe
- Zahnärztliche Kontrollen!

Fallbeispiel 3: Patient E.S.

- Stationäre Aufnahme:
männliches Kleinkind, 16 Monate alt,
dystroph in beeinträchtigtem
Allgemeinzustand (9,3 kg bei 84 cm
Körperlänge)
- Haut:
generalisierte, pustulöse
Effloreszenzen
Orale Schleimhaut / weicher Gaumen
konfluierend weißlich belegt
- Durchfallartige Stühle
- Temperatur: 39,5°C



Anamnese:

- Zweites Kind (**nicht ?**) verwandter türkischer Eltern, Bruder (4 Jahre) gesund.
- **Cousin mütterlicherseits:** ausgeprägte Infektneigung, mit 7 Jahren Verdachtsdiagnose „fraglicher Immundefekt“
- Rezidivierende obstruktive Bronchitiden seit 6. LM (2x stationär behandelt). **Acht Wochen nach 1. Lebendimpfung (MMRV) Auftreten pustulöser Ganzkörperhauteffloreszenzen, juckend, stammbetont.**
- Verdachtsdiagnose: fulminante Impetigo contagiosa - Besserung unter Cephalosporintherapie
Nach Therapiebeendigung: erneut generalisierte Vesikelbildung, putrides Sekret; Husten, Diarrhoe, Nahrungsverweigerung, massiver Mundsoor

Orientierende Laborwerte bei Erstvorstellung:

Hämoglobin:	12,4 g/dl	IgG:	3,26 g/l
Thrombozyten:	279/nl	IgA:	2,41 g/l
Leukozyten:	5,54/nl	IgM:	0,43 g/l
Segmentkernige:	70%	AK Diphtherie:	<0,01 IU/ml
Lymphozyten:	23% (>1200/μl)	AK Tetanus:	<0,01 IU/ml
CRP:	36 mg/l	CH50:	>60 U/ml
		Blutgruppe:	A1
		Isoagglutinine:	anti-B-neg

Leber/Niere/Gerinnung: o.p.B.

Vesikelinhalt: Kultur – *Staphylococcus aureus*
PCR - *Varicella-Zoster-Virus* (Impfvirus)

Röntgen-Thorax: **pneumonische Infiltrate beidseits**
Thymus altersentsprechend

Leukozytenphänotyp Patient E.S.

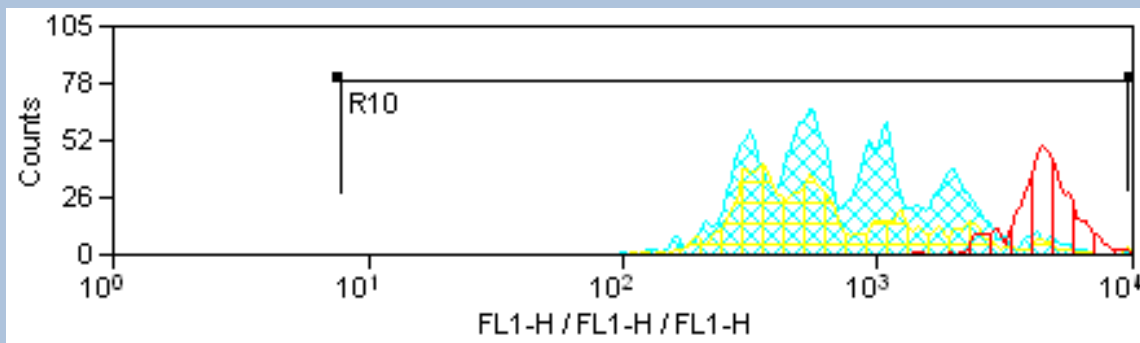
Patient E.S.

	/ul	%der	P hantyp
Lymphos	2731	54,2	Leukos	
Monos	344	6,8	Leukos	
Neutros	1963	39,0	Leukos	
CD3+/Lymphos	1188	43,5	Lymphos	
NKC/Lymph	497	18,2	Lymphos	
BC/Lymp	1043	38,2	Lymphos	
CD4/TC	1149	95,8	TZ	
CD8hi/TC	53	4,4	TZ	
DP/TC	16	1,3	TZ	
DN/TC	10	0,8	TZ	
4 zu 8hi		21,7		
CD4 Naiv	235	16,9	Th	RA+R0-
CD4 Eff/Memo	784	56,3	Th	RA-R0+
CD4 late Memo	8	0,6	Th	RA+R0+
CD4?	366	26,3	Th	RA-R0-
CD4 Naiv	62	4,1	Th	RA+62L+
CD4 CM	908	59,9	Th	RA-62L+
CD4 preterm EM	512	33,8	Th	RA-62L-
CD4 term EM	36	2,4	Th	RA+62L-
CD8 Naiv	17	35,4	Tk	RA+R0-
CD8 Eff/Memo	19	39,6	Tk	RA-R0+
CD8 late Memo	1	2,1	Tk	RA+R0+
CD8?	11	22,9	Tk	RA-R0-
CD8 Naiv	6	9,0	Tk	RA+62L+
CD8 CM	16	23,9	Tk	RA-62L+
CD8 preterm EM	32	47,8	Tk	RA-62L-
CD8 term EM	11	16,4	Tk	RA+62L-
Akt CD4	77	6,7	Th	CD4 DR+
	855	74,9	Th	CD4 38hi
	66	5,8	Th	CD4 DR+38hi
Akt CD8	117	67,6	Tk	CD8 DR+
	173	100,0	Tk	CD8 38hi
	117	67,6	Tk	CD8 DR+38hi
BZ konventionell	1205	88,2	BZ	19+>5-
BZ vom B1-Typ	6	0,4	BZ	19+>5+
BZ Switched Memory	21	1,6	BZ	19+>27+HgD-
BZ Non-Switched Memory	96	7,1	BZ	19+>27+HgD+
?	43	3,2	BZ	19+>27-IgD-
BZ Naiv	1191	88,2	BZ	19+>27-IgD+

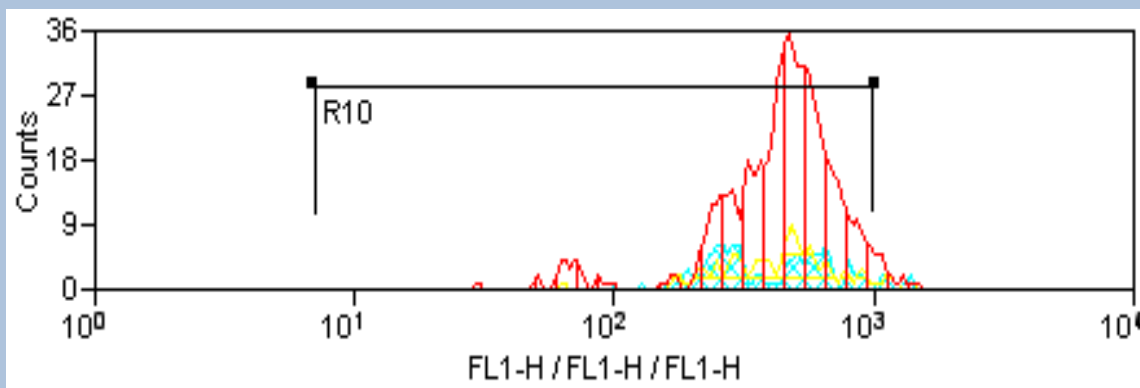
- Signifikante CD8-T-Zellzytopenie (<60/ μ l)
- Ratio CD4/CD8 >20
- Mangel an naiven T-Zellen
- Starke HLA-DR Aktivierung (CD8+)
- B-Zellen unauffällig

Spezielle Immundiagnostik: T-Zell-Stimulation (PHA)

- Angabe des Stimulationserfolges in Prozent



Kontrolle zeigt Proliferation >90% auf PHA



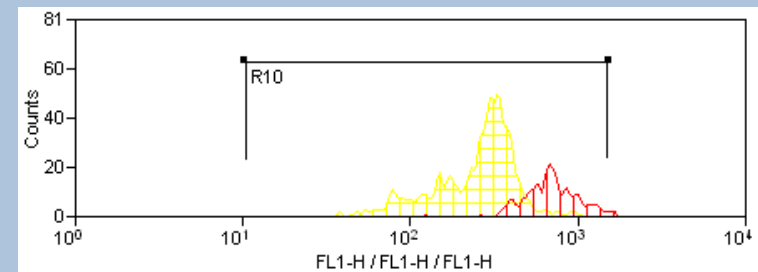
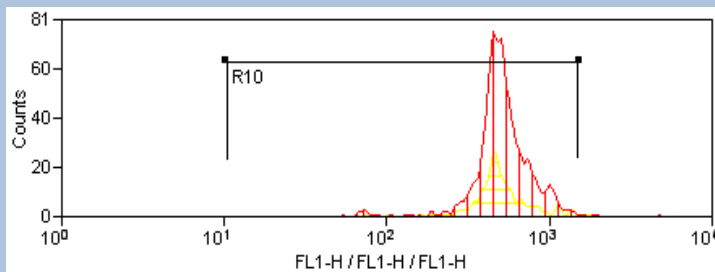
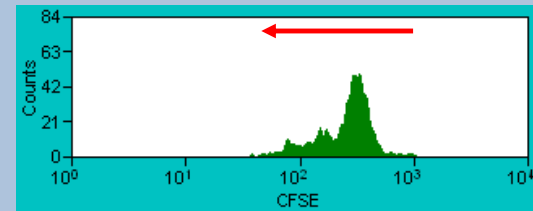
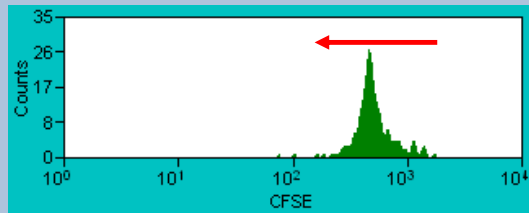
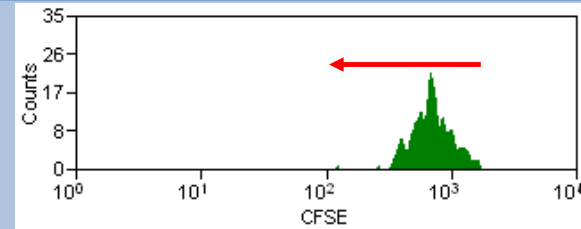
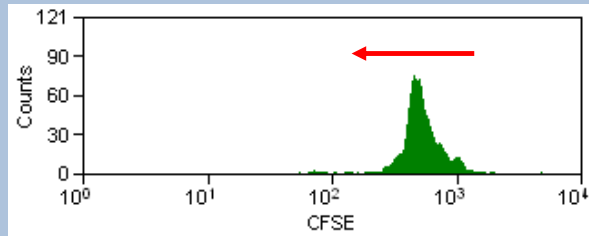
Patient E.S. zeigt keine Proliferation auf PHA

	Anzahl	
R2	7253	NegK Ruhende TC
R3	479	NegK Blasten
R5	57	Stimuliert-1 Ruhende TC
R6	2200	Stimuliert-1 Blasten
R8	256	Stimuliert-2 Ruhende TC
R9	2579	Stimuliert-2 Blasten
R10 NegK	805	NegK CFSE-reduziert
R10 Stim-1	2029	Stimuliert-1 CFSE-reduziert
R10 Stim-2	2469	Stimuliert-2 CFSE-reduziert

Probend: NACHNAME, Vorname * 09.04.2002 vom 29.01.09

% BT NegK	0,06
% BT Stim-1	0,97
% BT Stim-2	0,91
GewDivIndex NegK	0,10
GewDivIndex Stim-1	0,90
GewDivIndex Stim-2	0,87

Spezielle Immundiagnostik: T-Zell-Stimulation (CD3/CD28)



Patient E.S. zeigt
keine Proliferation auf CD3CD28

Kontrolle zeigt
Proliferation >70% auf CD3CD28

Molekulargenetik (Transfusionsmedizin Ulm, Dr. Klaus Schwarz)

Verdachtsdiagnose: **kombinierter Immundefekt (ZAP 70-Defekt)**

Molekulargenetischer Befund:

Homozygote Punktmutation in Exon 11:

c.1520 C>T pAla507Val

Veränderung in der Tyrosinkinasedomäne des ZAP 70-Proteins

beschrieben von

Noraz *et al.* : Journal of Biological Chemistry, 2000

und

Turul *et al.* : European Journal of Pediatrics, 2009

Therapie

- Infektionsprophylaxe: opportunistische Erreger / *Pneumocystis carinii*: Cotrimoxazol
Mykosen: Flukonazol
- Regelmäßige Immunglobulinsubstitution
- Varizella-Zoster-Virus-Therapie: Aciclovir - Dauertherapie
- **Einzig kurativ: allogene Stammzelltransplantation eines HLA-kompatiblen Spenders**
- Verlauf:
Ausbreitung aller Lebendimpfviren (MMRV) bis ins ZNS
- Unter allogener SZT leider Progredienz des viralen ZNS – Befalls
- SZT immunologisch erfolgreich, jedoch keine Restitutio der ZNS-Schädigung
→ Versterben des Patienten

Zusammenfassung

- Infektanfälligkeit per se ist nichts Krankhaftes
- Art und Verlauf der Infektionen helfen bei Beurteilung
- 12 anamnestische Warnzeichen für primäre Immundefekte
- pathologische Infektanfälligkeit und gestörte Immunregulation als Leitsymptome für primäre Immundefekte



- Basisdiagnostik erfasst ca. zwei Drittel aller primären Immundefekte

Arbeitsgruppe Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz

PD Dr. W. Mannhardt-Laakmann

Dr. A. Sonnenschein

Dr. U. Derichs

Dr. M. Kirchner

Sabine Wiegert

Christine Lux

<http://www.unimedizin-mainz.de/kinderklinik/pir/>